

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2006年2月16日 (16.02.2006)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2006/016689 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 45/00, 31/5575, 31/559, 45/06, 47/40, A61P 13/10, 43/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/014875
- (22) 国際出願日: 2005年8月9日 (09.08.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2004-232985 2004年8月10日 (10.08.2004) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修町2丁目1番5号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 岡田 啓希 (OKADA, Hiroki) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 丸山 隆幸 (MARUYAMA, Takayuki) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE, Kunihisa); 〒103-0013 東京都 中央区 日本橋人形町2丁目14番6号 セルバ人形町6階 大家特許事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: PREVENTIVE AND/OR REMEDY FOR LOWER URINARY TRACT DISEASES CONTAINING EP<sub>4</sub> AGONIST

(54) 発明の名称: EP<sub>4</sub>アゴニストを含有してなる下部尿路系疾患の予防および/または治療剤

(57) Abstract: (1) A preventive and/or a remedy for lower urinary tract diseases such as inflammation in the lower urinary tract, cystitis (interstitial cystitis, etc.) and urethritis; (2) an agent for improving bladder compliance and/or bladder capacity; and (3) an agent for protecting bladder mucosa and/or bladder epithelial cells and/or promoting the regeneration thereof; each containing an EP<sub>4</sub> agonist. An EP<sub>4</sub> agonist is useful in ameliorating symptoms of lower urinary tract diseases such as (1) frequent urination, (2) urgency of urination, (3) pain in the reproductive organs and/or lower urinary tract (for example, bladder pain, urinary tract pain, vulvar pain, vaginal pain, scrotal pain, perineal pain, pelvic pain, etc.) and/or (4) unpleasantness in the reproductive organs and/or lower urinary tract. Among all, a selective EP<sub>4</sub> agonist is useful as a preventive and/or remedy for lower urinary tract diseases having no side effect.

(57) 要約: 本発明は、EP<sub>4</sub>アゴニストを含有してなる、(1)下部尿路系疾患、例えば下部尿路の炎症、膀胱炎(間質性膀胱炎等)、尿道炎等の予防および/または治療剤、(2)膀胱コンプライアンスおよび/または膀胱容量の改善剤、(3)膀胱粘膜および/または膀胱上皮細胞の保護および/または再生促進剤に関する。EP<sub>4</sub>アゴニストは、下部尿路系疾患の症状である、(1)頻尿、(2)尿意切迫感、(3)生殖器および/または下部尿路痛(例えば、膀胱痛、尿道痛、外陰部痛、腫痛、陰嚢痛、会陰痛、骨盤痛等)および/または(4)生殖器および/または下部尿路の不快感等の改善に有用である。また、特に選択的なEP<sub>4</sub>アゴニストは、副作用のない下部尿路系疾患の予防および/または治療剤として有用である。

WO 2006/016689 A1

## 明細書

E P<sub>4</sub>アゴニストを含有してなる下部尿路系疾患の予防および／または治療剤

## 5 技術分野

本発明は、医薬として有用なE P<sub>4</sub>アゴニストを含有してなる（1）下部尿路系疾患の予防および／または治療剤、（2）膀胱容量および／または膀胱コンプライアンスの改善剤、および（3）膀胱粘膜および／または膀胱上皮細胞の保護および／または再生促進剤に関する。

10

## 背景技術

下部尿路系疾患とは膀胱およびその排出路のどこかに障害のある状態であり、下部尿路症状として認知および診断される。下部尿路症状は、排尿症状、排尿後症状、蓄尿症状、生殖器および／または下部尿路痛などに分類される。

15 排尿症状とは、排尿相にみられ、尿勢低下、尿線分割、尿線途絶、排尿遅延、腹圧排尿、終末滴下などの症状をいう。排尿後症状とは、排尿直後にみられる症状で残尿感、排尿後尿滴下などの症状をいう。蓄尿症状とは、蓄尿相にみられ、昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、尿失禁、膀胱知覚亢進あるいは低下などの症状をいう。生殖器および／または下部尿路痛には、膀胱痛、尿道痛、外陰部痛、膣痛、陰嚢痛、会陰痛、骨盤痛などがある。

20 下部尿路症状の原因としては、（1）脊髄損傷、脳脊髄腫瘍、脳脊髄血管障害、脊髄炎、多発性硬化症、パーキンソン病、脊髄髓膜瘤、子宮癌根治手術、直腸癌根治手術等に起因する膀胱および／または尿道括約筋を支配する神経の障害、（2）膀胱炎、前立腺炎、尿管下端結石、膀胱癌等の膀胱壁の病変による膀胱粘膜への刺激、膀胱筋層の炎症または線維化、（3）尿道括約筋の損傷、（4）前立腺肥大症、前立腺癌、膀胱頸部硬化症、尿道狭窄等

による尿道の閉塞性病変の存在等が考えられる。治療にはそれぞれの原因疾患の治療が基本となるが、それが不可能なときは対症療法を行う。

下部尿路系疾患のうち膀胱炎とは、主に膀胱粘膜および粘膜下組織内の感染性または非感染性の炎症のことであるが、ときに筋層にまで及ぶことがある。通常、臨床経過により急性膀胱炎と慢性膀胱炎に分類され、下部尿路の閉塞性疾患等の有無により単純性膀胱炎と複雑性膀胱炎に分類される。一般に、単純性膀胱炎は急性に経過し抗菌薬によく反応するが、複雑性膀胱炎は慢性に経過し、抗菌薬に対して反応しがたいことが多く、それらは難治性膀胱炎と呼ばれることがある。難治性膀胱炎は、原因を同定できない場合に原発性間質性膀胱炎と呼ばれるのに対して、下記の（1）～（5）に記載したような原因からなる間質性膀胱炎、細菌性難治性膀胱炎、出血性膀胱炎、好酸球性膀胱炎等は続発性間質性膀胱炎と呼ばれる。（1）膀胱、尿道、前立腺、膣の感染症、（2）結核性またはバチルス・カラメット・ゲラン菌（以下、BCGといふことがある。）性の膀胱炎、（3）シクロホスファミドを含む薬剤性の膀胱炎、（4）放射線性膀胱炎、（5）膀胱、子宮、膣、尿道の癌（医薬ジャーナル、31巻、3号、81頁、1995年刊、排尿障害プラクティス、12巻、1号、36頁、2004年刊参照）。

細菌性難治性膀胱炎としては、膀胱結核が代表である。膀胱結核は強い膀胱炎症状と膣尿を呈するが、通常の抗菌薬は無効である。出血性膀胱炎とは、強い血尿を主訴とする膀胱炎のことであるが、その原因は種々であり、単一の疾患ではない。主な原因としては、（1）アデノウィルス、インフルエンザウィルス等のウィルス、（2）大腸菌、プロテウス、緑膣菌等の細菌およびその他の微生物、（3）放射線照射や薬物投与（シクロホスファミド、マンデル酸ヘキサミン、メチシリソ等）等の物理的および／または化学的刺激が挙げられる。従来はアレルギー性とされる場合もあったが、一般的に確実にアレルギー性であることを証明するのは容易でなく、その頻度も明らかでない。好

酸球性膀胱炎は、急性細菌性膀胱炎と同様の症状および膿尿を呈するが、尿培養は陰性で、抗菌薬は効かない。この病態は、抗アレルギー作用を有する薬剤に対するアレルギー反応で、代表的薬剤としてはトラニラストがあるが、他の抗アレルギー薬も同様の膀胱炎を起こし得る。病理学的には、特徴的な5い慢性炎症所見が主体である。原因となる薬剤の投与中止で容易に軽快することが多いが、なかなか軽快しないときはステロイド投与、さらには膀胱摘出も止むを得ないことがある。

また、原発性間質性膀胱炎とは、強度の頻尿（例えば、1日に6～70回程度の排尿の必要な場合もある）および尿意切迫感などの蓄尿症状、膀胱蓄尿時、排尿時および排尿後における生殖器および／または下部尿路痛や不快感などを主症状とする、尿路感染や特異的な病理所見を伴わない原因不明の膀胱間質の慢性炎症性疾患と位置づけられている。1987年に米国のN I H (National Institute of Health)において原発性間質性膀胱炎の研究上の診断基準が示されたが、未だ十分ではないと言われている。また、米国では、15患者数が約70万人も存在し、その90%は女性であると報告されているにもかかわらず、この疾患については、あまりよく知られておらず、その病因としては、リンパ系の障害、慢性感染症、神経系の障害、精神的障害、自己免疫疾患、血管炎、尿中の毒性因子、膀胱の防御機構の破壊、肥満細胞などが挙げられているが、未だ明確ではない（臨床泌尿器科、52巻、9号、62035頁、1998年刊）。なかでも膀胱粘膜バリアーであるグリコースアミノグリカン（以下、GAGと略記する。）の損傷は重要な要因と考えられている。GAGの欠落により膀胱粘膜の透過性が高まり、カリウムをはじめとして尿中の正常な物質までもが粘膜を越えて浸透することによって知覚神経のC-ファイバー（C-fiber）が刺激され、肥満細胞が活性化される。これらのカスクードが次々と惹起されて症状が起こると考えられている。この原発性間質性膀胱炎の現在の治療方法としては、完全に治癒するものではなく、対症療

法であり、例えば、線維化して萎縮した膀胱を機械的に拡張する水圧拡張術、粘膜修復、抗炎症作用、抗アレルギー作用、C-fiber の活性化抑制などを期待してヘパリン製剤、ジメチルスルホキシド製剤、ヒアルロン酸製剤、レジニフェラトキシン製剤、ボツリヌス・トキシン製剤などの膀胱内注入療法など 5 が行われている。内服薬としては、膀胱平滑筋の運動を抑制する頻尿治療薬の抗コリン薬による症状の改善は例外的であり、粘膜修復、抗炎症作用などを期待してヘパリンアナログのペント酸多硫酸ナトリウム製剤 (Elmiron: 登録商標) の投与、鎮痛作用、抗炎症作用、抗アレルギー作用などを期待して抗うつ薬、鎮痛・抗炎症薬、抗痙攣薬、抗ヒスタミン薬および抗アレルギー 10 薬の投与等が行われているが、未だ有用な治療薬は見出されていない。

一方、プロスタグランジン (PG) E<sub>2</sub> は、アラキドン酸カスケードの中の代謝産物として知られており、細胞保護作用、子宮収縮、発痛作用、消化管の蠕動運動促進、覚醒作用、胃酸分泌抑制作用、血圧降下作用、利尿作用等の多彩な生理的、薬理的機能を有していることが知られている。

15 近年の研究によれば、PG E<sub>2</sub>受容体には、それぞれ生理的あるいは薬理的に異なった役割を担うサブタイプが存在することが分かってきた。現時点でき知られているサブタイプは、大別して 4 種類あり、それぞれ、EP<sub>1</sub>、EP<sub>2</sub>、EP<sub>3</sub>、EP<sub>4</sub>と呼ばれている (Negishi M. et al, J Lipid Mediators Cell Signaling, 12, 379-391 (1995))。

20 PG と排尿症状に関する知見としては、既に抗癌薬であるシクロホスファミドの服用による出血性膀胱炎に対して PG E<sub>1</sub> あるいは PG E<sub>2</sub> 膀胱内局所療法が試行され、膀胱炎の重症化防止あるいは止血効果等は認められたが、同時に膀胱刺激症状も誘発されること (臨床血液, 36 卷, 8 号, 728 頁, 1995 年刊)、健常人に PG E<sub>2</sub> および EP<sub>1</sub> および EP<sub>3</sub> アゴニトを膀胱内注入すると、膀胱刺激症状が誘発されること (ユーロロジカル・リサーチ (Urol. Res.), 18 卷, 5 号, 349 頁, 1990 年刊)、尿閉患者に排尿を促進する目的で行う P 25

$\text{G E}_2$ の膀胱内注入療法が有効であること（ヨーロピアン・ユーロロジー（Eur. Urol.），4巻，5号，366頁，1978年刊）などが知られている。これらは、 $\text{P G E}_2$ 受容体に作用する化合物が排尿機能亢進（蓄尿症状の増悪）と膀胱炎治癒（蓄尿症状の軽減）の相反する作用を有することを示している。

5  $\text{P G E}_2$ 受容体のうち、 $\text{E P}_1$ に対して拮抗作用を有する化合物が頻尿の予防および／または治療剤として有用であること（国際公開第03/43655号パンフレット参照）、尿失禁の予防および／または治療剤として有用であること（国際公開第02/15902号パンフレット参照）が開示されている。

しかしながら、 $\text{E P}_4$ アゴニストが下部尿路系疾患に関与することは報告されていない。

#### 発明の開示

下部尿路系疾患のうち、膀胱炎は、頻尿、尿意切迫感、生殖器および／または下部尿路の痛みおよび／または不快感の症状があり、特に、生殖器および／または下部尿路の痛みに関しては、現在までは、痛みを軽減する対処療法しか知られていない。すなわち、下部尿路系疾患の治療が可能な有効な治療薬の開発が望まれているにもかかわらず、現状においても、有用な治療薬は見出されていない。

このようなことから、新しいメカニズムによる副作用のない安全な下部尿路系疾患の予防および／または治療剤の開発が切望されている。

本発明者らは、鋭意検討した結果、（1） $\text{E P}_4$ アゴニストがシクロホスフアミド誘発の下部尿路系疾患モデルにおいて、排尿機能亢進を示さず、その頻尿症状を改善すること、（2） $\text{E P}_1$ および $\text{E P}_3$ アゴニストを膀胱内注入すると、膀胱刺激症状が誘発されることから、特に、選択的な $\text{E P}_4$ アゴニストを用いれば、副作用のない下部尿路系疾患の予防および／または治療剤となり有用であること、（3） $\text{E P}_4$ アゴニストが膀胱容量および／または膀

膀胱コンプライアンスを改善すること、および(4)EP<sub>4</sub>アゴニストが膀胱粘膜および／または膀胱上皮細胞を保護および／または再生促進することを見出し、本発明を完成した。

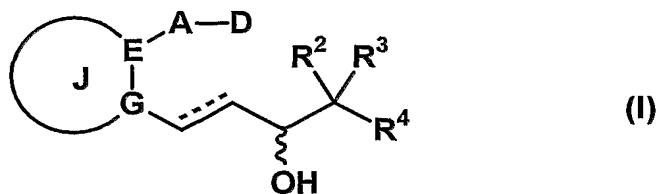
すなわち、本発明は、

- 5 1. EP<sub>4</sub>アゴニストを含有してなる下部尿路系疾患の予防および／または治療剤、
  2. 下部尿路系疾患が下部尿路の炎症である前記1記載の予防および／または治療剤、
  3. 下部尿路系疾患が膀胱炎および／または尿道炎である前記2記載の予防
- 10 および／または治療剤、
  4. 膀胱炎が間質性膀胱炎である前記3記載の予防および／または治療剤、
  5. (1)頻尿、(2)尿意切迫感、(3)血尿および(4)生殖器および／または下部尿路の痛みおよび／または不快感からなる群から選択される1以上の症状を改善することを特徴とする前記1記載の予防および／または治療剤、
- 15 6. 生殖器および／または下部尿路の痛みが膀胱痛、尿道痛、外陰部痛、膣痛、陰嚢痛、会陰痛、骨盤痛である前記5記載の予防および／または治療剤、
  7. 下部尿路系疾患が膀胱の刺激、膀胱の炎症および膀胱の線維化からなる群から選択される1以上から引き起こされる疾患である前記1記載の予防および／または治療剤、
- 20 8. EP<sub>4</sub>アゴニストを含有してなる膀胱コンプライアンスおよび／または膀胱容量の改善剤、
  9. EP<sub>4</sub>アゴニストを含有してなる膀胱粘膜および／または膀胱上皮細胞の保護および／または再生促進剤、
    10. EP<sub>4</sub>アゴニストとヘパリン製剤、ジメチルスルホキシド製剤、ヒアルロン酸製剤、レジニフェラトキシン製剤、ボツリヌス・トキシン製剤、ペント酸多硫酸ナトリウム製剤、抗うつ薬、抗生物質、鎮痛・抗炎症薬、抗痙攣

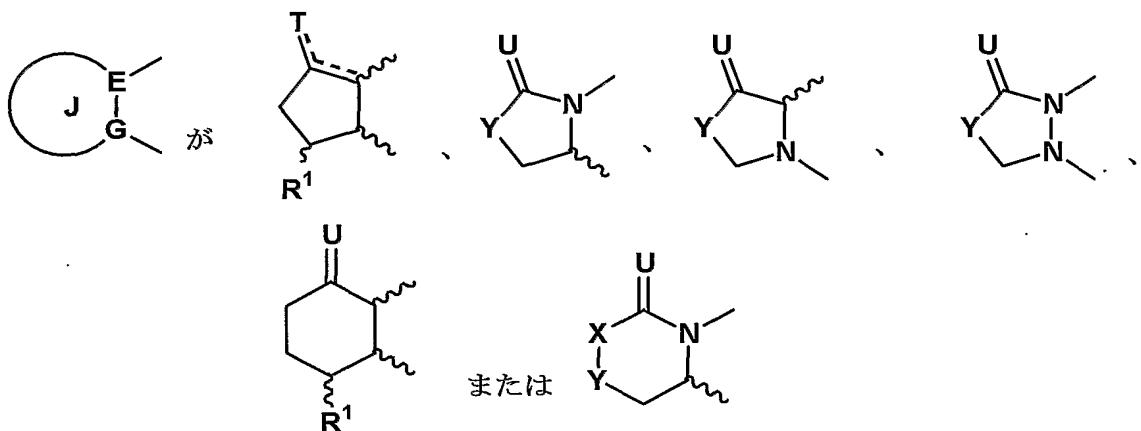
薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、E P<sub>1</sub>アンタゴニストおよびE P<sub>3</sub>アンタゴニストから選択される1種以上の薬と組み合わせてなる前記1、8または9記載の剤、

11. E P<sub>4</sub>アゴニストが、一般式(I)

5



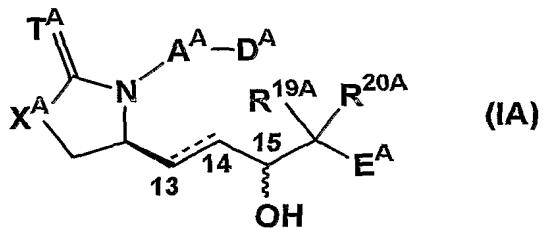
[式中、



(基中、Tは酸素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいアシルオキシ基を表し、R<sup>1</sup>は水素原子、水酸基、C1～6アルキルオキシ基またはC1～6アシルオキシ基を表し、Uは酸素原子または硫黄原子を表し、XおよびYはそれぞれ独立してメチレン基、酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を表すが、XおよびYは同時に酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を表さない。)を表し、Aは置換基を有していてもよい主鎖の原子数1～8のスペーサーを表し、Dは保護されていてもよい酸性基を表し、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ独立して、置換基を有していてもよいアルキル基またはハロゲン原子を表し、R<sup>4</sup>は置換基を有していてもよい環状基または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を表し、/ は一重結合または二重結合を表すが、同時に連続して二重結合

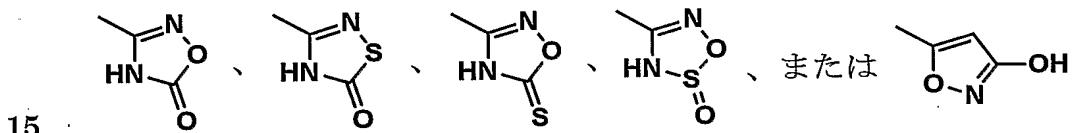
を表さず、 $\sim\sim\sim$  は $\alpha$ ー配置または $\beta$ ー配置またはそれらの任意の割合の混合物を表す。] で示される化合物、その塩、そのNーオキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物である前記1、8または9記載の剤、

5 12. EP<sub>4</sub>アゴニストが、一般式 (IA)



[式中、 $\diagup$  は(1)一重結合または(2)二重結合を表し、R<sup>19A</sup>およびR<sup>20A</sup>はそれぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C 1～10アルキル基、または(3)ハロゲン原子を表し、T<sup>A</sup>は(1)酸素原子または(2)硫黄原子を表し、X<sup>A</sup>は(1)ーCH<sub>2</sub>ー基、(2)ーOー基、または(3)ーSー基を表し、A<sup>A</sup>はA<sup>1A</sup>またはA<sup>2A</sup>を表し、A<sup>1A</sup>は(1)1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～8アルキレン基、(2)1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～8アルケニレン基、または(3)1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～8アルキニレン基を表し、A<sup>2A</sup>はーG<sup>1</sup>ーG<sup>2A</sup>ーG<sup>3A</sup>ー基を表し、G<sup>1A</sup>は(1)1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 1～4アルキレン基、(2)1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～4アルケニレン基、または(3)1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～4アルキニレン基を表し、G<sup>2A</sup>は(1)ーY<sup>A</sup>ー基、(2)ー(r i n g 1<sup>A</sup>)ー基、(3)ーY<sup>A</sup>ー(r i n g 1<sup>A</sup>)ー基、(4)ー(r i n g 1<sup>A</sup>)ーY<sup>A</sup>ー基、または(5)ーY<sup>A</sup>ー(C 1～4アルキレン)ー(r i n g 1<sup>A</sup>)ー基を表し、Y<sup>A</sup>は(1)ーSー基、(2)ーSOー基、(3)ーSO<sub>2</sub>ー基、(4)ーOー基、または(5)ーNR<sup>1A</sup>ー基を表し、R<sup>1A</sup>は(1)水素原子、(2)C 1～10アルキル基、または(3)C 2～10アシル基

を表し、 $G^{3A}$ は(1)単結合、(2)1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC1～4アルキレン基、(3)1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2～4アルケニレン基、または(4)1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2～4アルキニレン基  
 5 を表し、 $D^A$ は $D^{1A}$ または $D^{2A}$ を表し、 $D^{1A}$ は(1)−COOH基、(2)−COO基、(3)テトラゾール−5−イル基、または(4)CONR<sup>3A</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4A</sup>基を表し、 $R^{2A}$ は(1)C1～10アルキル基、(2)フェニル基、(3)フェニル基で置換されたC1～10アルキル基、または(4)ビフェニル基を表し、 $R^{3A}$ は(1)水素原子または(2)C1～10アルキル基を表し、 $R^{4A}$ は(1)C1～10アルキル基または(2)フェニル基を表し、 $D^{2A}$ は(1)−CH<sub>2</sub>OH基、(2)−CH<sub>2</sub>OR<sup>5A</sup>基、(3)水酸基、(4)−OR<sup>5A</sup>基、(5)ホルミル基、(6)−CONR<sup>6A</sup>R<sup>7A</sup>基、(7)−CONR<sup>6A</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8A</sup>基、(8)−CO−(NH−アミノ酸残基−CO)<sub>mA</sub>−OH基、(9)−O−(CO−アミノ酸残基−NH)<sub>mA</sub>−H基、(10)−COOR<sup>9A</sup>基、(11)−OCO−R<sup>10A</sup>基、(12)−COO−Z<sup>1A</sup>−Z<sup>2A</sup>−Z<sup>3A</sup>基、(13)



を表し、 $R^{5A}$ はC1～10アルキル基を表し、 $R^{6A}$ および $R^{7A}$ はそれぞれ独立して、(1)水素原子または(2)C1～10アルキル基を表し、 $R^{8A}$ はフェニル基で置換されたC1～10アルキル基を表し、 $R^{9A}$ は(1)1～3個のC1～10アルキル基、C1～10アルコキシ基またはハロゲン原子で置換されていてもよいビフェニル基で置換されたC1～10アルキル基、または(2)1～3個のC1～10アルキル基、C1～10アルコキシ基またはハロゲン原子で置換されたビフェニル基を表し、 $R^{10A}$ は(1)フェニル基または(2)C1～10アルキル基を表し、 $m_A$ は1または2を表し、 $Z^{1A}$ は(1)C1～15アルキレン基、(2)C2～15アルケニレン基、または(3)C2～15アルキニレン基を表し、 $Z^{2A}$ は(1)−CO−基、(2)−OCO−基、(3)−COO−基、(4)−CO

NR<sup>11A</sup>—基、(5)—NR<sup>12A</sup>CO—基、(6)—O—基、(7)—S—基、(8)—SO—基、(9)—SO<sub>2</sub>—基、(10)—NR<sup>13A</sup>—基、(11)—NR<sup>14A</sup>CONR<sup>15A</sup>—基、(12)—NR<sup>16A</sup>COO—基、(13)—OCOCONR<sup>17A</sup>—基、または(14)—OCOO—基を表し、Z<sup>3A</sup>は(1)水素原子、(2)C<sub>1</sub>～15アルキル基、(3)C<sub>2</sub>～15アルケニル基、(4)C<sub>2</sub>～15アルキニル基、(5)ring<sup>2A</sup>、または(6)C<sub>1</sub>～10アルコキシ基、C<sub>1</sub>～10アルキルチオ基、C<sub>1</sub>～10アルキル—NR<sup>18A</sup>—基、またはring<sup>2A</sup>で置換されたC<sub>1</sub>～10アルキル基を表し、R<sup>11A</sup>、R<sup>12A</sup>、R<sup>13A</sup>、R<sup>14A</sup>、R<sup>15A</sup>、R<sup>16A</sup>、R<sup>17A</sup>およびR<sup>18A</sup>はそれぞれ独立して、(1)水素原子または(2)C<sub>1</sub>～15アルキル基を表し、R<sup>11A</sup>とZ<sup>3A</sup>基はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、5～7員の単環式飽和ヘテロ環を表してもよく、該ヘテロ環はさらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1個のヘテロ原子を含んでもよく、E<sup>A</sup>はE<sup>1A</sup>またはE<sup>2A</sup>を表し、E<sup>1A</sup>は(1)C<sub>3</sub>～7シクロアルキル基、または(2)ring<sup>3A</sup>を表し、E<sup>2A</sup>は(1)C<sub>3</sub>～7シクロアルキル基、(2)ring<sup>4A</sup>、または(3)ring<sup>5A</sup>を表し、ring<sup>1A</sup>、およびring<sup>5A</sup>は、1～3個のR<sup>21A</sup>および/またはR<sup>22A</sup>で置換されてもよく、ring<sup>3A</sup>は1～2個のR<sup>21A</sup>で置換されてもよく、E<sup>2A</sup>によって表されるC<sub>3</sub>～7シクロアルキル基は、必ず1個のR<sup>21A</sup>またはR<sup>22A</sup>で置換されており、さらに1～2個のR<sup>21A</sup>および/またはR<sup>22A</sup>で置換されてもよく、ring<sup>4A</sup>は必ず1個のR<sup>22A</sup>で置換されており、さらに1～2個のR<sup>21A</sup>および/またはR<sup>22A</sup>で置換されてもよく、R<sup>11A</sup>とZ<sup>3A</sup>基が結合している窒素原子と一緒にになって表すヘテロ環、またはring<sup>2A</sup>はR<sup>23A</sup>で置換されてもよく、R<sup>21A</sup>は(1)C<sub>1</sub>～10アルキル基、(2)C<sub>1</sub>～10アルコキシ基、(3)ハロゲン原子、(4)ニトロ基、(5)1～3個のハロゲン原子で置換されたC<sub>1</sub>～10アルキル基、または(6)フェニル基を表し、R<sup>22A</sup>は(1)C<sub>2</sub>～10アルケニル基、(2)C<sub>2</sub>～10アルキニル基、(3)C<sub>1</sub>～10アルキルチオ基、(4)水酸基、(5)—NR<sup>24A</sup>R<sup>25A</sup>基、(6)C<sub>1</sub>～

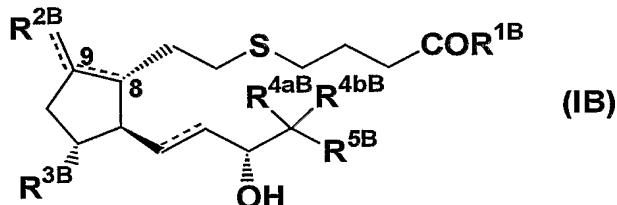
10 アルコキシ基で置換された C 1 ~ 10 アルキル基、(7) 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された C 1 ~ 10 アルコキシ基で置換された C 1 ~ 10 アルキル基、(8) -NR<sup>24A</sup>R<sup>25A</sup> 基で置換された C 1 ~ 10 アルキル基、(9) ring 6<sup>A</sup>、(10) -O-ring 7<sup>A</sup>、(11) ring 7<sup>A</sup> で置換された C 1 ~ 10 アルキル基、(12) ring 7<sup>A</sup> で置換された C 2 ~ 10 アルケニル基、(13) ring 7<sup>A</sup> で置換された C 2 ~ 10 アルキニル基、(14) ring 7<sup>A</sup> で置換された C 1 ~ 10 アルコキシ基、(15) -O-ring 7<sup>A</sup> で置換された C 1 ~ 10 アルキル基、(16) -COOR<sup>26A</sup> 基、または(17) 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された C 1 ~ 10 アルコキシ基を表し、R<sup>24A</sup>、R<sup>25A</sup> および R<sup>26A</sup> はそれぞれ独立して、(1) 水素原子または(2) C 1 ~ 10 アルキル基を表し、R<sup>23A</sup> は(1) C 1 ~ 15 アルキル基、(2) C 2 ~ 15 アルケニル基、(3) C 2 ~ 15 アルキニル基、または(4) C 1 ~ 10 アルコキシ基、C 1 ~ 10 アルキルチオ基または C 1 ~ 10 アルキル-NR<sup>27A</sup>- 基で置換された C 1 ~ 10 アルキル基を表し、R<sup>27A</sup> は(1) 水素原子または(2) C 1 ~ 10 アルキル基を表し、ring 1<sup>A</sup>、ring 2<sup>A</sup>、ring 5<sup>A</sup>、ring 6<sup>A</sup>、および ring 7<sup>A</sup> は(1) 一部または全部が飽和されていてもよい C 3 ~ 15 の単環、二環または三環式炭素環アリール、または(2) 酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい 3 ~ 15 頁の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表し、ring 3<sup>A</sup> および ring 4<sup>A</sup> は、(1) チエニル基、(2) フェニル基、または(3) フリル基を表し、ring 6<sup>A</sup>、および ring 7<sup>A</sup> は 1 ~ 3 個の R<sup>28A</sup> で置換されてもよく、R<sup>28A</sup> は、(1) C 1 ~ 10 アルキル基、(2) C 2 ~ 10 アルケニル基、(3) C 2 ~ 10 アルキニル基、(4) C 1 ~ 10 アルコキシ基、(5) C 1 ~ 10 アルコキシ基で置換された C 1 ~ 10 アルキル基、(6) ハロゲン原子、(7) 水酸基、(8) 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された C 1 ~ 10 アルキル基、または(9) 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された C 1 ~ 10 アルコキシ基で置換された C 1 ~ 10 アルキ

ル基を表す。

ただし、(1)  $T^A$  が酸素原子であり、かつ  $X^A$  が  $-CH_2-$  基であり、かつ  $A^A$  が  $A^{1A}$  を表し、かつ  $D^A$  が  $D^{1A}$  を表すとき、 $E^A$  は  $E^{2A}$  を表し、(2)  $r\ i\ n\ g\ 5^A$  は C 3 ~ 7 シクロアルキル基、フェニル基、チエニル基、またはフリル基を表さず、(3)  $r\ i\ n\ g\ 6^A$  がフェニル基を表すとき、フェニル基は少なくとも 1 個の  $R^{28A}$  で置換されているものとする。] で示される化合物、その塩、その N-オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物である前記 1、8 または 9 記載の剤、

13.  $EP_4$  アゴニストが、一般式 (I B)

10



[式中、 $R^{1B}$  はヒドロキシ、C 1 ~ 6 アルキルオキシ、または  $NR^{6B}R^{7B}$  基 (基中、 $R^{6B}$  および  $R^{7B}$  は独立して、水素原子または C 1 ~ 4 アルキルを表す。) を表し、 $R^{2B}$  は酸素原子、ハロゲン原子または  $O-COR^{8B}$  基 (基中、 $R^{8B}$  は C 1 ~ 4 アルキル、フェニルまたはフェニル (C 1 ~ 4 アルキル) を表す。) を表し、 $R^{3B}$  は水素原子またはヒドロキシを表し、 $R^{4aB}$  および  $R^{4bB}$  はそれぞれ独立して、水素原子または C 1 ~ 4 アルキルを表し、 $R^{5B}$  は以下の基で置換されているフェニル基を表す：

- i) 1 ~ 3 個の (a) C 1 ~ 4 アルキルオキシ - C 1 ~ 4 アルキル、(b) C 2 ~ 4 アルケニルオキシ - C 1 ~ 4 アルキル、(c) C 2 ~ 4 アルキニルオキシ - C 1 ~ 4 アルキル、(d) C 3 ~ 7 シクロアルキルオキシ - C 1 ~ 4 アルキル、(e) C 3 ~ 7 シクロアルキル (C 1 ~ 4 アルキルオキシ) - C 1 ~ 4 アルキル、(f) フェニルオキシ - C 1 ~ 4 アルキル、(g) フェニル - C 1 ~ 4 アルキルオキシ - C 1 ~ 4 アルキル、(h) C 1 ~ 4 アルキルチオ - C 1 ~ 4 アルキル、(i) C 2

～4アルケニルチオ—C 1～4アルキル、(j)C 2～4アルキニルチオ—C 1～4アルキル、(k)C 3～7シクロアルキルチオ—C 1～4アルキル、(l)C 3～7シクロアルキル(C 1～4アルキルチオ)—C 1～4アルキル、(m)フェニルチオ—C 1～4アルキル、または(n)フェニル—C 1～4アルキルチオ—C 1～4アルキル、

5 ii) (a)C 1～4アルキルオキシ—C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキル、(b)C 1～4アルキルオキシ—C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキルオキシ、(c)C 1～4アルキルオキシ—C 1～4アルキルおよびヒドロキシ、(d)C 1～4アルキルオキシ—C 1～4アルキルおよびハロゲン、(e)C 1～4アルキルチオ—C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキル、(f)C 1～4アルキルチオ—C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキルオキシ、(g)C 1～4アルキルチオ—C 1～4アルキルおよびヒドロキシ、または(h)C 1～4アルキルチオ—C 1～4アルキルおよびハロゲン原子、

10 iii) (a)ハロアルキル、または(b)ヒドロキシ—C 1～4アルキル、または、

15 iv) C 1～4アルキルおよびヒドロキシ；

は、一重結合または二重結合を表すが、連続した二重結合を表さない。ただし、R<sup>2B</sup>がO—COR<sup>8B</sup>基である場合、8—9位は二重結合を表す。]で示される化合物、その塩、そのN—オキシドもしくはその溶媒和物またはこれらのプロドラッグ、あるいはこれらのシクロデキストリン包接化合物である前記1、8または9記載の剤、

14. EP<sub>4</sub>アゴニストが( {3—[ ( (1R, 2S, 3R) —3—ヒドロキシ—2—{ (1E, 3S) —3—ヒドロキシ—4—[3—(メトキシメチル)フェニル] ブター—1—エニル} —5—オキソシクロペンチル) スルファニル] プロピル} スルファニル) 酢酸；4—{ [2—( (1R, 2R, 3R) —3—ヒドロキシ—2—{ (1E, 3S) —3—ヒドロキシ—4—[3—(メトキシメチル)フェニル] ブター—1—エニル} —5—オキソシクロペンチル)

エチル] スルファニル} ブタン酸； 7- ((1R, 2R, 3R) - 3-ヒドロキシ-2- { (1E, 3S) - 3-ヒドロキシ-4- [3- (メトキシメチル) フェニル] ブター-1-エニル} - 5-オキソシクロペンチル) ヘプタン酸； (5Z) - 7- ((1R, 2R, 3R) - 2- { (1E, 3S) - 4- [3- (エトキシメチル) フェニル] - 3-ヒドロキシブター-1-エニル} - 3-ヒドロキシ-5-オキソシクロペンチル) ヘプター-5-エン酸； (5Z) - 7- ((1R, 2R, 3R, 5R) - 5-クロロ-2- { (1E, 3S) - 4- [3- (エトキシメチル) フェニル] - 3-ヒドロキシブター-1-エニル} - 3-ヒドロキシシクロペンチル) ヘプター-5-エン酸； 4- [(2- { (1R, 2R, 3R) - 3-ヒドロキシ-2- [ (1E, 3S) - 3-ヒドロキシ-4- (4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル) ブター-1-エニル} - 5-オキソシクロペンチル} エチル) スルファニル] ブタン酸； メチル 4- { [2- ((1R, 2R, 3R) - 3-ヒドロキシ-4- [3- (メトキシメチル) フェニル] ブター-1-エニル} - 5-オキソシクロペンチル} エチル] スルファニル} ブタノエート； 4- { [2- ((1R, 2R) - 2- { (1E, 3S) - 3-ヒドロキシ-4- [3- (メトキシメチル) フェニル] ブター-1-エニル} - 5-オキソシクロペンチル} エチル] スルファニル} ブタン酸； 4- [(2- { (2R) - 2- [ (1E, 3S) - 4- (3-クロロフェニル) - 3-ヒドロキシブター-1-エニル} - 5-オキソピロリジン-1-イル} エチル) スルファニル] ブタン酸； 4- { [2- ((2R) - 2- { (1E, 3S) - 3-ヒドロキシ-4- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] ブター-1-エニル} - 5-オキソピロリジン-1-イル} エチル] スルファニル} ブタン酸； 4- [(2- { (2R) - 2- [ (1E, 3S) - 4- (4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシブター-1-エニル} - 5-オキソピロリジン-1-イル} エチル) スルファニル] ブタン酸； 4- [(2- { (2R)

-2-[ (1E, 3S) -3-ヒドロキシ-4-(2-ナフチル) ブター-1-エニル] -5-オキソピロリジン-1-イル} エチル) スルファニル] ブタ  
 5 タン酸； 4-[ (2-{ (4S) -4-[ (1E, 3S) -4-(4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシ-1-ブテニル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル} エチル) スルファニル] ブタ  
 10 タン酸； 2-[ (2-{ (2R) -2-[ (1E, 3S) -3-ヒドロキシ-4-(3-メチルフェニル) ブター-1-エニル] -5-オキソピロリジン-1-イル} エチル) スルファニル] -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸； 2-[ (2-{ (2R) -2-[ (1E, 3S) -3-ヒドロキシオクター-1-エニル] -5-オキソピロリジン-1-イル} エチル) スルファニル] -1, 3-チアゾ  
 15 ル-4-カルボン酸； 2-{ [2-( (2R) -2-{ (1E, 3S) -4-[3-(1-ベンゾフラン-2-イル) フェニル] -3-ヒドロキシブタ-1-エニル} -5-オキソピロリジン-1-イル} エチル] スルファニル} -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸； 4-[ (2-{ (2R) -2-[ (1E, 3S) -3-ヒドロキシオクター-1-エニル] -5-オキソピロリジン-1-イル} エチル) スルファニル] ブタ  
 20 タン酸； { [3-{ (1R, 2S, 3R) -3-ヒドロキシ-2-[ (1E, 3S) -3-ヒドロキシオクター-1-エニル] -5-オキソシクロペンチル} スルファニル] プロピル] スル  
 ファニル} 酢酸； および 2-[ (2-{ (4S) -4-[ (1E, 3S) -4-(4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシブタ-1-エニル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル} エチル) スルファニル] -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸からなる群から選択される化合物、その塩、そのN-オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物である前記1、8または9記載  
 25 の剤、

15. EP<sub>4</sub>アゴニストの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする下部

尿路系疾患の予防および／または治療方法、

16.  $\text{EP}_4$ アゴニストの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする膀胱コンプライアンスおよび／または膀胱容量の改善方法、

17.  $\text{EP}_4$ アゴニストの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする膀胱

5 粘膜および／または膀胱上皮細胞の保護および／または再生促進方法、

18. 下部尿路系疾患の予防および／または治療剤を製造するための $\text{EP}_4$ アゴニストの使用、

19. 膀胱コンプライアンスおよび／または膀胱容量の改善剤を製造するための $\text{EP}_4$ アゴニストの使用、および

10 20. 膀胱粘膜および／または膀胱上皮細胞の保護および／または再生促進剤を製造するための $\text{EP}_4$ アゴニストの使用に関する。

本明細書中、 $\text{R}^4$ によって表される「置換基を有していてもよい環状基」に

おける「環状基」としては、例えば、炭素環または複素環が挙げられる。炭素環としては、例えばC 3～15の単環または多環式炭素環、スピロ結合し

15 た多環式炭素環または架橋した多環式炭素環等が挙げられる。C 3～15の単環または多環式炭素環には、C 3～15の単環または多環式不飽和炭素環、

その一部または全部が飽和されている炭素環が含まれる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、

シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロ

20 ドデカン、シクロトリデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シク

ロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘptaジエン、シクロオクタ

ジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーキドロペンタレン、アズレン、パーキ

ドロアズレン、インデン、パーキドロインデン、インダン、ナフタレン、ジ

25 ヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーキドロナフタレン、ヘプ

タレン、パーキドロヘptaレン、ビフェニレン、a s-インダセン、s-イ

ンダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン環等が挙げられる。スピロ結合した多環式炭素環としては、例えば、スピロ [4. 4] ノナン、スピロ [4. 5] デカン、スピロ [5. 5] ウンデカン環等が挙げられる。架橋した多環式炭素環としては、例えば、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプター2-エン、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプター2-エン、ビシクロ [3. 2. 1] オクタン、ビシクロ [2. 2. 2] オクタン、ビシクロ [2. 2. 2] オクター2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。このうち、C 3～15 の単環または多環式芳香族炭素環としては、例えば、ベンゼン、アズレン、ナフタレン、フェナントレン、アントラセン環等が挙げられる。複素環としては、例えば、酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む、3～15 個の単環または多環式複素環、スピロ結合した多環式複素環または架橋した多環式複素環等が挙げられる。酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む 3～15 個の単環または多環式複素環には、酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む 3～15 個の単環または多環式不飽和複素環、その一部または全部が飽和されている複素環が含まれる。例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタ

レン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ペーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ペーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ペーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ペーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、ペーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、ペーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフ

ラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベ

シゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、ペーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、ペーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、ペーヒドロジベンゾフラン、ペーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。スピロ結合した二環式複素環としては、例えば、アザスピロ [4. 4] ノナン、アザスピロ [4. 5] デカン、アザスピロ [5. 5] ウンデカン環等が挙げられる。架橋した二環式複素環としては、例えば、アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン、アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン環等が挙げられる。このうち、酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む、3～15 員の単環、二環または三環式芳香族複素環としては、例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インドゾール、キノリン、イソキノリン、プリン、フタラジン、ブテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、ジベンゾチオフェン、フェナントリジン、フ

エナントロリン、ペリミジン環等が挙げられる。

$R^4$ によって表される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」としては、例えば（a）置換基を有していてもよいアルキル基、（b）置換基を有していてもよいアルケニル基、（c）置換基を有していてもよいアルキニル基、（d）置換基を有していてもよい炭素環基、（e）置換基を有していてもよい複素環基、（f）置換基を有していてもよい水酸基、（g）置換基を有していてもよいチオール基、（h）置換基を有していてもよいアミノ基、（i）置換基を有していてもよいカルバモイル基、（j）置換基を有していてもよいスルファモイル基、（k）カルボキシル基、（l）アルコキカルボニル基（例えば、メトキカルボニル、エトキカルボニル、<sup>t</sup>ブロトキカルボニル等のC1～6アルコキカルボニル基等）、（m）スルホ基（-SO<sub>3</sub>H）、（n）スルフィノ基（-SO<sub>2</sub>H）、（o）ホスホノ基（-PO(OH)<sub>2</sub>）、（p）ニトロ基、（q）オキソ基、（r）チオキソ基、（s）シアノ基、（t）アミジノ基、（u）イミノ基、（v）-B(OH)<sub>2</sub>基、（w）ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、（x）アルキルスルフィニル基（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等のC1～6アルキルスルフィニル基等）、（y）アリールスルフィニル基（例えば、フェニルスルフィニル等のC6～10アリールスルフィニル基等）、（z）アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC1～6アルキルスルホニル基等）、（aa）アリールスルホニル基（例えば、フェニルスルホニル等のC6～10アリールスルホニル基等）、（bb）アシル基（例えばホルミル、アセチル、プロパノイル、ピバロイル等のC1～10アルカノイル基、例えばベンゾイル等のC6～10アリールカルボニル基等）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

置換基としての「置換基を有していてもよいアルキル基」における「アル

キル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル基等の直鎖状または分枝状のC1～15アルキル基等が挙げられる。ここでアルキル基の置換基としては水酸基、アミノ基、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、モノーまたはジーC1～10アルキルアミノ基（例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、C1～10アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、t-ブトキシ、ヘキシルオキシ、オクチルオキシ、デカニルオキシ等）、C1～6アシルオキシ基（例えば、アセチルオキシ、エタノイルオキシ、プロパノイルオキシ、ブタノイルオキシ、ペンタノイルオキシ、ヘキサノイルオキシ基等）C1～10アルキルカルボニルオキシ基（例えばアセトキシ、エチルカルボニルオキシ等）、炭素環（前記した「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」中の炭素環と同じ意味を表す。）、複素環（前記した「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」中の複素環と同じ意味を表す。）、ハロゲン原子（前記したものと同じ意味を表す。）、1～3個のハロゲン原子で置換されたC1～10アルコキシ基（例えば、モノフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基等）、-O-炭素環（前記した「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」中の炭素環と同じ意味を表す。）、および-O-複素環（前記した「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」中の複素環と同じ意味を表す。）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～4個置換していてもよい。

置換基としての「置換基を有していてもよいアルケニル基」における「アルケニル基」としては、例えばエテニル、プロペニル、ブテニル、ブタジエ

ニル、ペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、ヘプタジエニル、オクテニル、オクタジエニル、ノネニル、ノナジエニル、デセニル、デカジエニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル基等の直鎖状または分枝状のC<sub>2</sub>～15アルケニル基等が挙げられる。ここでアルケニル基の置換基としては、前記「置換基を有していてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味を表す。

置換基としての「置換基を有していてもよいアルキニル基」における「アルキニル基」としては、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ブタジニル、ペンチニル、ペンタジイニル、ヘキシニル、ヘキサジイニル、ヘプチニル、ヘプタジイニル、オクチニル、オクタジイニル、ノニニル、ノナジニル、デシニル、デカジイニル、ウンデシニル、ドデシニル、トリデシニル、テトラデシニル、ペンタデシニル基等の直鎖状または分枝状のC<sub>2</sub>～15アルキニル基等が挙げられる。ここでアルキニル基の置換基としては、前記「置換基を有していてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味を表す。

置換基としての「置換基を有していてもよい炭素環基」における炭素環としては、前記した「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」中の炭素環と同じ意味を表す。ここで炭素環の置換基としては、例えば、直鎖状または分枝状のC<sub>1</sub>～15アルキル基（前記「置換基を有していてもよいアルキル基」におけるアルキル基と同じ意味を表す。）、直鎖状または分枝状C<sub>2</sub>～15アルケニル基（前記「置換基を有していてもよいアルケニル基」におけるアルケニル基と同じ意味を表す。）、直鎖状または分枝状C<sub>2</sub>～15アルキニル基（前記「置換基を有していてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基と同じ意味を表す。）、水酸基、C<sub>1</sub>～6アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブチルオキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）、チオール基、C<sub>1</sub>～6アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロ

- ピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等)、アミノ基、モノーまたはジーC 1～6アルキルアミノ基(例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、5 ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ等)、ハロゲン原子(前記したものと同じ意味を表す。)、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していくてもよい。
- 10 置換基としての「置換基を有していてもよい複素環基」における複素環としては、前記した「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」中の複素環と同じ意味を表す。ここで複素環の置換基としては前記した「置換基を有していてもよい炭素環基」における置換基と同じ意味を表す。
- 置換基としての「置換基を有していてもよい水酸基」、「置換基を有していてもよいチオール基」および「置換基を有していてもよいアミノ基」における「置換基」としては、例えば(i)置換基を有していてもよいアルキル基(前記したものと同じ意味を表す。)、(ii)置換基を有していてもよいアルケニル基(前記したものと同じ意味を表す。)、(iii)置換基を有していてもよいアルキニル基(前記したものと同じ意味を表す。)、(iv)置換基を有して20 いてもよい炭素環基(前記したものと同じ意味を表す。)、(v)置換基を有していてもよい複素環基(前記したものと同じ意味を表す。)、(vi)アシル基(例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ピバロイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル等のC 1～6アルカノイル基またはそれらの異性体基またはベンゾイル等のC 6～10芳香族炭素環カルボニル等)、(vii)置換基を有していてもよいカルバモイル基(後記したものと同じ意味を表す。)、(viii)アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エ

チルスルホニル等のC 1～6アルキルスルホニル基等)、(ix) アリールスルホニル基(例えば、フェニルスルホニル等のC 6～10アリールスルホニル基等)等が挙げられる。

置換基としての「置換基を有していてもよいカルバモイル基」としては、  
5 無置換のカルバモイル基、N-モノ-C 1～6アルキルカルバモイル(例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N-イソプロピルカルバモイル、N-ブチルカルバモイル、N-イソブチルカルバモイル、N-(tert-ブチル)カルバモイル、N-ペンチルカルバモイル、N-ヘキシルカルバモイル等)、N-フェニルカルバモイル  
10 等のN-モノ-C 6～10アリールカルバモイル、N, N-ジC 1～6アルキルカルバモイル(例えば、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル、N, N-ジプロピルカルバモイル、N, N-ジブチルカルバモイル、N, N-ジペンチルカルバモイル、N, N-ジヘキシルカルバモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイル等)、N, N-ジフェニルカルバモイル等のN-ジ-C 6～10アリールカルバモイル、N-C 6～10アリール-N-C 1～6アルキルカルバモイル(例えば、N-フェニル-N-メチルカルバモイル、N-フェニル-N-エチルカルバモイル、N-フェニル-N-プロピルカルバモイル、N-フェニル-N-ブチルカルバモイル、N-フェニル-N-ペンチルカルバモイル、N-フェニル-N-ヘキシルカルバモイル等)等が挙げられる。

置換基としての「置換基を有していてもよいスルファモイル基」としては、  
無置換のスルファモイル基、N-モノ-C 1～6アルキルスルファモイル(例えば、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N-プロピルスルファモイル、N-イソプロピルスルファモイル、N-ブチルスルファモイル、N-イソブチルスルファモイル、N-(tert-ブチル)スルファモイル、N-ペンチルスルファモイル、N-ヘキシルスルファモイル等)、N-

フェニルスルファモイル等のN-モノ-C 6～10アリールスルファモイル、N, N-ジC 1～6アルキルスルファモイル（例えば、N, N-ジメチルスルファモイル、N, N-ジエチルスルファモイル、N, N-ジプロピルスルファモイル、N, N-ジブチルスルファモイル、N, N-ジペンチルスルファモイル、N, N-ジヘキシルスルファモイル、N-メチル-N-エチルスルファモイル等）、N, N-ジフェニルスルファモイル等のN-ジ-C 6～10アリールスルファモイル、N-C 6～10アリール-N-C 1～6アルキルスルファモイル（例えば、N-フェニル-N-メチルスルファモイル、N-フェニル-N-エチルスルファモイル、N-フェニル-N-プロピルスルファモイル、N-フェニル-N-ブチルスルファモイル、N-フェニル-N-ペンチルスルファモイル、N-フェニル-N-ヘキシルスルファモイル等）等が挙げられる。

本明細書中、R<sup>4</sup>によって表される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」としては、例えば、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基または置換基を有していてもよいアルキニル基等を表し、ここで「置換基を有していてもよいアルキル基」、「置換基を有していてもよいアルケニル基」または「置換基を有していてもよいアルキニル基」は、前記した環状基中の置換基において定義した「置換基を有していてもよいアルキル基」、「置換基を有していてもよいアルケニル基」または「置換基を有していてもよいアルキニル基」と同じ意味を表す。

本明細書中、R<sup>1</sup>によって表される「C 1～6アルキルオキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

本明細書中、R<sup>1</sup>によって表される「C 1～6アシルオキシ基」としては、例えば、アセチルオキシ、エタノイルオキシ、プロパノイルオキシ、ブタノイルオキシ、ペンタノイルオキシ、ヘキサノイルオキシ基等が挙げられる。

本明細書中、R<sup>2</sup>またはR<sup>3</sup>によって表される「置換基を有していてもよいアルキル基」としては、前記したR<sup>4</sup>において定義した「置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表す。

本明細書中、R<sup>2</sup>またはR<sup>3</sup>によって表される「ハロゲン原子」は、前記と5同じ意味を表す。

本明細書中、Tによって表される「ハロゲン原子」は、前記と同じ意味を表す。

本明細書中、Tによって表される「置換基を有していてもよいアシルオキシ基」における「アシルオキシ基」としては、例えばアセチルオキシ、プロ10パノイルオキシ、ピバロイルオキシ等のC1～10アルカノイルオキシ基等が挙げられる。Tによって表される「置換基を有していてもよいアシルオキシ基」における「置換基」としては、前記したR<sup>4</sup>において定義した「置換基を有していてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味を表す。

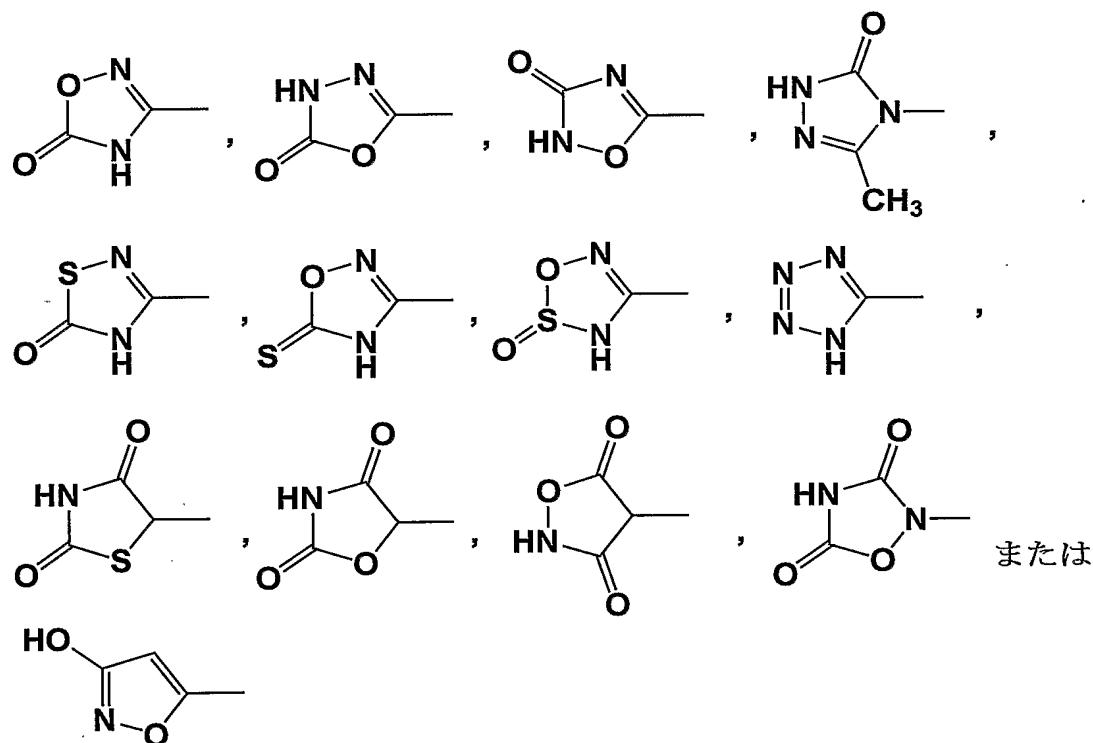
本明細書中、XおよびYによって表される「置換基を有していてもよい窒15素原子」における「置換基」としては、「置換基を有していてもよいアルキル基」または「置換基を有していてもよい環状基」を表し、ここでの「置換基を有していてもよいアルキル基」または「置換基を有していてもよい環状基」は、R<sup>4</sup>において定義した「置換基を有していてもよいアルキル基」または「置換基を有していてもよい環状基」と同じ意味を表す。

20 本明細書中、Aによって表される「置換基を有していてもよい主鎖の原子数1～8のスペーサー」における「主鎖の原子数1～8のスペーサー」とは、原子が1～8個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。例えば1, 4-フェニレンの原子数を4個、1, 3-フェニレンの原子数を3個として数える。「主25鎖の原子数1～8のスペーサー」としては、例えば、C1～8アルキレン、C2～8アルケニレン基、C2～8アルキニレン基、環状基等が挙げられ、

これらの基中の炭素原子は、構造的に可能な位置に、酸素原子、窒素原子、硫黄原子、カルボニル基、チオカルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基に1～5個置き換わっていてもよい。C1～8アルキレン基としては、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペントメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン基等が挙げられる。C2～8アルケニレン基としては、例えば、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレン、ペンテニレン、ペンタジエニレン、ヘキセニレン、ヘキサジエニレン、ヘプテニレン、ヘプタジエニレン、オクテニレン、オクタジエニレン基等が挙げられる。C2～8アルキニレン基としては、例えば、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ブタジイニレン、ペンチニレン、ペンタジイニレン、ヘキシニレン、ヘキサジイニレン、ヘプチニレン、ヘプタジイニレン、オクチニレン、オクタジイニレン基等が挙げられる。環状基としては、前記したR<sup>4</sup>において定義した「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」と同じ意味を表す。「置換基を有していてもよい主鎖の原子数1～8のスペーサー」が表す「置換基」としては、前記した「置換基を有していてもよいアルキル基」における「置換基」と同じ意味を表す。これら任意の置換基は置換可能な位置に1～10個、好ましくは1～5個、より好ましくは1～3個置換していてもよい。

本明細書中、Dによって表される「保護されていてもよい酸性基」とは「保護基」によって保護されていてもよい「酸性基」を表し、「酸性基」としては、例えば、(a)水酸基、(b)ホルミル基(—CHO)、(c)アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブチルオキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等のC1～6アルコキシ基、フェノキシ等のC6～10アリールオキシ基等)、(d)カルボキシル基(—COOH)、(e)スルホ基(—SO<sub>3</sub>H)、(f)スルホニアミド(—SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>または—NR<sup>101</sup>SO<sub>3</sub>H(R<sup>101</sup>は水素原子、または置換基を有

してもよいアルキル基（前記したR<sup>4</sup>において定義した「置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表す。））、(g)ホスホノ基(−PO(OH)<sub>2</sub>)、(h)フェノール(−C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH)、(i)−CONR<sup>101</sup>S<sub>O<sub>3</sub>H</sub>（R<sup>101</sup>は前記と同じ意味を表す。）、(j)アミド(−CONH<sub>2</sub>)または5 (k)脱プロトン化しうる水素原子を有する含窒素環残基等の各種ブレンステッド酸を表す。「ブレンステッド酸」とは、他の物質に水素イオンを与える物質を示す。「脱プロトン化しうる水素原子を有する含窒素環残基」としては、例えば

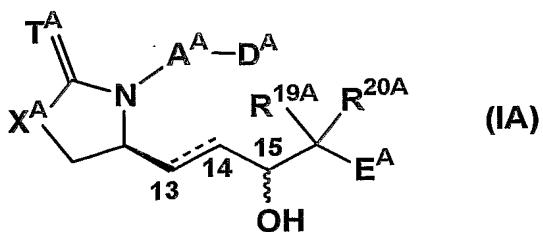


10 等が挙げられる。好ましい「酸性基」としてはカルボキシル基または水酸基が挙げられる。さらに好ましくは、カルボキシル基が挙げられる。Dによって表される「保護されていてもよい酸性基」における「保護基」としては、(a)置換基を有していてもよいアルキル基（前記したR<sup>4</sup>において定義した「置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表す。）、(b)置換基を有して15 いてもよい環状基（前記したR<sup>4</sup>において定義した「置換基を有していても

よい環状基」と同じ意味を表す。)、(c)置換基を有していてもよいアミノ基(前記したR<sup>4</sup>において定義した「置換基を有していてもよいアミノ基」と同じ意味を表す。)、(d)アミノ酸、(e)置換基を有していてもよいアシル基等が挙げられる。ここでの「置換基を有していてもよいアシル基」における「アシル基」としては、前記したR<sup>4</sup>において定義した「アシル基」と同じ意味を表し、「置換基を有していてもよいアシル基」における「置換基」としては、前記したR<sup>4</sup>において定義した「置換基を有していてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味を表す。ここでの「アミノ酸」としては、天然アミノ酸または非天然アミノ酸のアミノ酸残基を意味し、その天然アミノ酸または異常アミノ酸とは、例えば、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、システイン、メチオニン、プロリン、アスパラギン、グルタミン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、アルギニン、ヒスチジン、 $\beta$ -アラニン、シスタチオニン、シスチン、ホモセリン、イソロイシン、ランチオニン、ノルロイシン、ノルバリン、オルニチン、サルコシン、チロニン等が挙げられる。また、このアミノ酸にアミノ基を含む場合、そのアミノ基が前記したアミノ基の置換基によって置換されたものも含まれる。

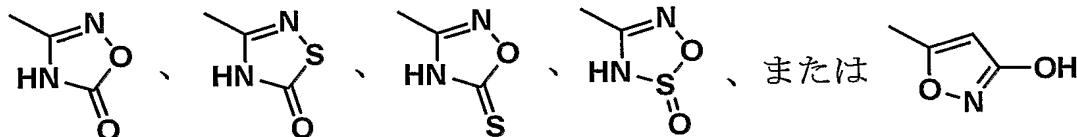
本発明におけるEP<sub>4</sub>アゴニストとしては、現在までに知られているものまたは今後見出されるものが含まれる。現在までに知られているEP<sub>4</sub>アゴニストとしては、例えば、以下の(A)～(W)に記載された化合物等が挙げられる。

(A) 国際公開第03/009872号パンフレットには、以下の一般式(I A)で示される化合物がEP<sub>4</sub>アゴニスト作用を有することが記載されている。なお、一般式(I A)で示される化合物の各基の定義は、国際公開第03/009872号パンフレットに詳細に記載されている。従って、本発明のEP<sub>4</sub>アゴニストとしては、一般式(I A)



[式中、 は、(1)一重結合または(2)二重結合を表し、  $R^{19A}$  および  $R^{20A}$   
 $^A$  はそれぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C 1～10 アルキル基、または(3)ハ  
 ロゲン原子を表し、  $T^A$  は、(1)酸素原子または(2)硫黄原子を表し、  $X^A$  は、(1)  
 5 (1)  $-CH_2-$  基、(2)  $-O-$  基、または(3)  $-S-$  基を表し、  $A^A$  は、  $A^{1A}$  または  $A^{2A}$  を表し、  $A^{1A}$  は(1)1～2 個の C 1～4 アルキル基で置換されていてもよい  
 直鎖の C 2～8 アルキレン基、(2)1～2 個の C 1～4 アルキル基で置換され  
 ていてもよい直鎖の C 2～8 アルケニレン基、または(3)1～2 個の C 1～4  
 10 アルキル基で置換されていてもよい直鎖の C 2～8 アルキニレン基を表し、  
 $A^{2A}$  は  $-G^{1A}-G^{2A}-G^{3A}-$  基を表し、  $G^{1A}$  は(1)1～2 個の C 1～4 アル  
 キル基で置換されていてもよい直鎖の C 1～4 アルキレン基、(2)1～2 個の  
 C 1～4 アルキル基で置換されていてもよい直鎖の C 2～4 アルケニレン基、  
 または(3)1～2 個の C 1～4 アルキル基で置換されていてもよい直鎖の C 2  
 15 ～4 アルキニレン基を表し、  $G^{2A}$  は(1)  $-Y^A-$  基、(2)  $-(ring\ 1^A)-$  基、  
 (3)  $-Y^A-(ring\ 1^A)-$  基、(4)  $-(ring\ 1^A)-Y^A-$  基、または(5)  
 $-Y^A-(C\ 1\sim 4\text{ アルキレン})-(ring\ 1^A)-$  基を表し、  $Y^A$  は、(1)  
 20  $-S-$  基、(2)  $-SO-$  基、(3)  $-SO_2-$  基、(4)  $-O-$  基、または(5)  $-NR^{1A}$   
 基を表し、  $R^{1A}$  は、(1)水素原子、(2)C 1～10 アルキル基、または(3)C 2  
 ～10 アシル基を表し、  $G^{3A}$  は(1)単結合、(2)1～2 個の C 1～4 アルキル基  
 で置換されていてもよい直鎖の C 1～4 アルキレン基、(3)1～2 個の C 1～  
 4 アルキル基で置換されていてもよい直鎖の C 2～4 アルケニレン基、また  
 は(4)1～2 個の C 1～4 アルキル基で置換されていてもよい直鎖の C 2～4  
 アルキニレン基を表し、  $D^A$  は、  $D^{1A}$  または  $D^{2A}$  を表し、  $D^{1A}$  は(1)  $-COO$   
 $H$  基、(2)  $-COOR^{2A}$  基、(3) テトラゾール-5-イル基、または(4)  $C=ONR$

$^{3A}SO_2R^{4A}$ 基を表し、 $R^{2A}$ は、(1)C 1～10アルキル基、(2)フェニル基、(3)フェニル基で置換されたC 1～10アルキル基、または(4)ビフェニル基を表し、 $R^{3A}$ は、(1)水素原子または(2)C 1～10アルキル基を表し、 $R^{4A}$ は、(1)C 1～10アルキル基または(2)フェニル基を表し、 $D^{2A}$ は(1)−CH<sub>2</sub>OH基、(2)−CH<sub>2</sub>OR<sup>5A</sup>基、(3)水酸基、(4)−OR<sup>5A</sup>基、(5)ホルミル基、(6)−CONR<sup>6A</sup>R<sup>7A</sup>基、(7)−CONR<sup>6A</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8A</sup>基、(8)−CO−(NH−アミノ酸残基−CO)<sub>mA</sub>−OH基、(9)−O−(CO−アミノ酸残基−NH)<sub>mA</sub>−H基、(10)−COOR<sup>9A</sup>基、(11)−OCO−R<sup>10A</sup>基、(12)−COO−Z<sup>1A</sup>−Z<sup>2A</sup>−Z<sup>3A</sup>基、(13)



を表し、 $R^{5A}$ はC 1～10アルキル基を表し、 $R^{6A}$ および $R^{7A}$ はそれぞれ独立して、(1)水素原子または(2)C 1～10アルキル基を表し、 $R^{8A}$ はフェニル基で置換されたC 1～10アルキル基を表し、 $R^{9A}$ は、(1)1～3個のC 1～10アルキル基、C 1～10アルコキシ基またはハロゲン原子で置換されていてもよいビフェニル基で置換されたC 1～10アルキル基、または(2)1～3個のC 1～10アルキル基、C 1～10アルコキシ基またはハロゲン原子で置換されたビフェニル基を表し、 $R^{10A}$ は、(1)フェニル基または(2)C 1～10アルキル基を表し、mAは、1または2を表し、 $Z^{1A}$ は、(1)C 1～15アルキレン基、(2)C 2～15アルケニレン基、または(3)C 2～15アルケニレン基を表し、 $Z^{2A}$ は、(1)−CO−基、(2)−OCO−基、(3)−COO−基、(4)−CONR<sup>11A</sup>−基、(5)−NR<sup>12A</sup>CO−基、(6)−O−基、(7)−S−基、(8)−SO−基、(9)−SO<sub>2</sub>−基、(10)−NR<sup>13A</sup>−基、(11)−NR<sup>14A</sup>CONR<sup>15A</sup>−基、(12)−NR<sup>16A</sup>COO−基、(13)−OCOCONR<sup>17A</sup>−基、または(14)−OCOO−基を表し、 $Z^{3A}$ は、(1)水素原子、(2)C 1～15アルキル基、(3)C 2～15アルケニル基、(4)C 2～15アルキニル基、(5)ring<sup>2A</sup>、ま

たは(6)C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキルチオ基、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル-NR<sup>18A</sup>基、またはring<sup>2A</sup>で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル基を表し、

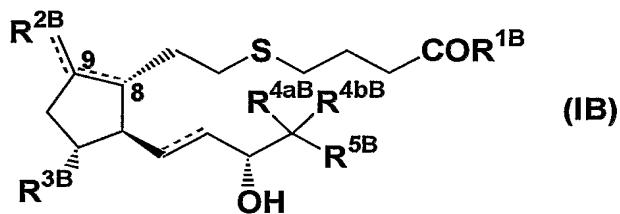
R<sup>11A</sup>、R<sup>12A</sup>、R<sup>13A</sup>、R<sup>14A</sup>、R<sup>15A</sup>、R<sup>16A</sup>、R<sup>17A</sup>およびR<sup>18A</sup>はそれ  
 5 ぞれ独立して、(1)水素原子または(2)C<sub>1</sub>～C<sub>15</sub>アルキル基を表し、R<sup>11A</sup>と  
 Z<sup>3A</sup>基が結合している窒素原子と一緒にになって、5～7員の単環式飽和ヘテ  
 ロ環を表してもよく、該ヘテロ環はさらに酸素原子、窒素原子および硫黄原  
 子から選択される1個のヘテロ原子を含んでもよく、E<sup>A</sup>は、E<sup>1A</sup>またはE<sup>2</sup>  
 10 Aを表し、E<sup>1A</sup>は(1)C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル基、または(2)ring<sup>3A</sup>を表し、  
 E<sup>2A</sup>は(1)C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル基、(2)ring<sup>4A</sup>、または(3)ring<sup>5</sup>  
 Aを表し、ring<sup>1A</sup>、およびring<sup>5A</sup>は、1～3個のR<sup>21A</sup>および/またはR<sup>22A</sup>で置換され  
 てもよく、ring<sup>3A</sup>は1～2個のR<sup>21A</sup>で置換され  
 15 てもよく、E<sup>2A</sup>によって表されるC<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル基は、必ず1個の  
 R<sup>21A</sup>またはR<sup>22A</sup>で置換されており、さらに1～2個のR<sup>21A</sup>および/またはR<sup>22A</sup>で置換され  
 てもよく、ring<sup>4A</sup>は必ず1個のR<sup>22A</sup>で置換されて  
 おり、さらに1～2個のR<sup>21A</sup>および/またはR<sup>22A</sup>で置換されてもよく、R  
 11AとZ<sup>3A</sup>基が結合している窒素原子と一緒にになって表すヘテロ環、またはring<sup>2A</sup>  
 20 はR<sup>23A</sup>で置換されてもよく、R<sup>21A</sup>は、(1)C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル基、  
 (2)C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルコキシ基、(3)ハロゲン原子、(4)ニトロ基、(5)1～3個のハ  
 ロゲン原子で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル基、または(6)フェニル基を表し、  
 R<sup>22A</sup>は、(1)C<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>アルケニル基、(2)C<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>アルキニル基、(3)C<sub>1</sub>  
 ～C<sub>10</sub>アルキルチオ基、(4)水酸基、(5)-NR<sup>24A</sup>R<sup>25A</sup>基、(6)C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アル  
 コキシ基で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル基、(7)1～3個のハロゲン原子  
 で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルコキシ基で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル基、  
 25 (8)-NR<sup>24A</sup>R<sup>25A</sup>基で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル基、(9)ring<sup>6A</sup>、  
 (10)-O-ring<sup>7A</sup>、(11)ring<sup>7A</sup>で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル基、

(12) *r i n g 7<sup>A</sup>*で置換されたC 2～10アルケニル基、(13) *r i n g 7<sup>A</sup>*で置換されたC 2～10アルキニル基、(14) *r i n g 7<sup>A</sup>*で置換されたC 1～10アルコキシ基、(15)−O−*r i n g 7<sup>A</sup>*で置換されたC 1～10アルキル基、(16)−COOR<sup>26A</sup>基、または(17)1～3個のハロゲン原子で置換されたC 1～10アルコキシ基を表し、R<sup>24A</sup>、R<sup>25A</sup>およびR<sup>26A</sup>はそれぞれ独立して、  
 5 (1)水素原子または(2)C 1～10アルキル基を表し、R<sup>23A</sup>は、(1)C 1～15アルキル基、(2)C 2～15アルケニル基、(3)C 2～15アルキニル基、または(4)C 1～10アルコキシ基、C 1～10アルキルチオ基またはC 1～10アルキル−NR<sup>27A</sup>−基で置換されたC 1～10アルキル基を表し、R<sup>27A</sup>は、  
 10 (1)水素原子または(2)C 1～10アルキル基を表し、*r i n g 1<sup>A</sup>*、*r i n g 2<sup>A</sup>*、*r i n g 5<sup>A</sup>*、*r i n g 6<sup>A</sup>*、および*r i n g 7<sup>A</sup>*は(1)一部または全部が飽和されていてもよいC 3～15の単環、二環または三環式炭素環アリール、または(2)酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～15員の単環、  
 15 二環または三環式ヘテロ環アリールを表し、*r i n g 3<sup>A</sup>*および*r i n g 4<sup>A</sup>*は、(1)チエニル基、(2)フェニル基、または(3)フリル基を表し、*r i n g 6<sup>A</sup>*、および*r i n g 7<sup>A</sup>*は1～3個のR<sup>28A</sup>で置換されてもよく、R<sup>28A</sup>は、(1)C 1～10アルキル基、(2)C 2～10アルケニル基、(3)C 2～10アルキニル基、(4)C 1～10アルコキシ基、(5)C 1～10アルコキシ基で置換されたC 1～10アルキル基、(6)ハロゲン原子、(7)水酸基、(8)1～3個のハロゲン原子で置換されたC 1～10アルキル基、または(9)1～3個のハロゲン原子で置換されたC 1～10アルコキシ基で置換されたC 1～10アルキル基を表す。  
 20 ただし、  
 25 (1)T<sup>A</sup>が酸素原子であり、かつX<sup>A</sup>が−CH<sub>2</sub>−基であり、かつA<sup>A</sup>がA<sup>1A</sup>を表し、かつD<sup>A</sup>がD<sup>1A</sup>を表すとき、E<sup>A</sup>はE<sup>2A</sup>を表し、(2)*r i n g 5<sup>A</sup>*はC 3～

7シクロアルキル基、フェニル基、チエニル基、またはフリル基を表さず、(3) ring 6<sup>A</sup>がフェニル基を表すとき、フェニル基は少なくとも1個のR<sup>2-8A</sup>で置換されているものとする。]

で示される化合物、その塩、そのN-オキシドもしくはその溶媒和物または5それらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が含まれる。

(B) 国際公開第 00/003980 号パンフレットには、以下の一般式 (I B) で示される化合物がE P<sub>4</sub>アゴニスト作用を有することが記載されている。なお、一般式 (I B) で示される化合物の各基の定義は、国際公開第 00/003980 10 号パンフレットに詳細に記載されている。従って、本発明のE P<sub>4</sub>アゴニストとしては、一般式 (I B)



[式中、R<sup>1B</sup>は、ヒドロキシ、C 1～6アルキルオキシ、またはNR<sup>6B</sup>R<sup>7B</sup>基（基中、R<sup>6B</sup>およびR<sup>7B</sup>は独立して、水素原子またはC 1～4アルキルを表す。）を表し、R<sup>2B</sup>は、酸素原子、ハロゲン原子またはO—COR<sup>8B</sup>基（基中、R<sup>8B</sup>は、C 1～4アルキル、フェニルまたはフェニル（C 1～4アルキル）を表す。）を表し、R<sup>3B</sup>は、水素原子またはヒドロキシを表し、R<sup>4aB</sup>およびR<sup>4bB</sup>は、それぞれ独立して、水素原子またはC 1～4アルキルを表し、R<sup>5B</sup>は、以下の i) ～iv) で置換されているフェニル基を表す：15

i) 1～3個の(a)C 1～4アルキルオキシ—C 1～4アルキル、(b)C 2～4アルケニルオキシ—C 1～4アルキル、(c)C 2～4アルキニルオキシ—C 1～4アルキル、(d)C 3～7シクロアルキルオキシ—C 1～4アルキル、(e)C 3～7シクロアルキル（C 1～4アルキルオキシ）—C 1～4アルキル、(f)

フェニルオキシーC 1～4アルキル、(g)フェニル-C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキル、(h)C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキル、(i)C 2～4アルケニルチオ-C 1～4アルキル、(j)C 2～4アルキニルチオ-C 1～4アルキル、(k)C 3～7シクロアルキルチオ-C 1～4アルキル、(l)C 3～5 7シクロアルキル(C 1～4アルキルチオ)-C 1～4アルキル、(m)フェニルチオ-C 1～4アルキル、または(n)フェニル-C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキル、

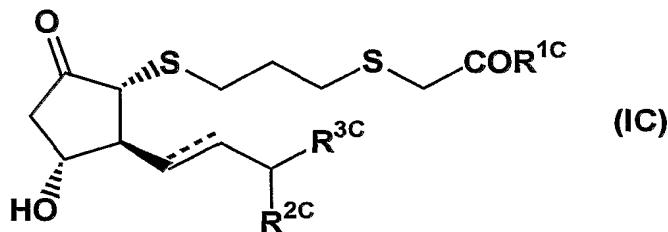
ii) (a)C 1～4アルキルオキシー-C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキル、(b)C 1～4アルキルオキシー-C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキルオキシ、(c)C 1～4アルキルオキシー-C 1～4アルキルおよびヒドロキシ、(d)C 1～4アルキルオキシー-C 1～4アルキルおよびハロゲン原子、(e)C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキル、(f)C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキルオキシ、(g)C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよびヒドロキシ、または(h)C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよびハロゲン原子、

iii) (a)ハロアルキル、または(b)ヒドロキシー-C 1～4アルキル、または、iv) C 1～4アルキルおよびヒドロキシ；

は、一重結合または二重結合を表し、ただし、同時に連続して二重結合を表さず、R<sup>2B</sup>がO-COR<sup>8B</sup>基である場合、8-9位は二重結合を表す。] 20 で示される化合物、その塩、そのN-オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が含まれる。

(C) 欧州特許出願公開第855389号明細書には、以下の一般式(I C)で示される化合物がEP<sub>4</sub>アゴニスト作用を有することが記載されている。なお、25 一般式(I C)で示される化合物の各基の定義は、欧州特許出願公開第855389号明細書に詳細に記載されている。従って、本発明のEP<sub>4</sub>アゴニストとして

は、一般式 (I C)



[式中、R<sup>1C</sup>は水酸基、C 1～4アルコキシまたはNR<sup>6C</sup>R<sup>7C</sup>（式中、R<sup>6C</sup>およびR<sup>7C</sup>は独立して水素原子またはC 1～4アルキル基を表す。）で示さ

5 れる基を表し、

R<sup>2C</sup>は水素原子または水酸基を表し、

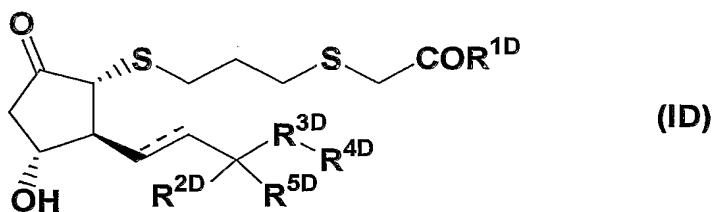
R<sup>3C</sup>は (i) C 1～8アルキル、C 2～8アルケニル、またはC 2～8アルキニル基、(ii) フェニルまたはC 3～7シクロアルキル基、(iii) フェニルまたはC 3～7シクロアルキル基で置換されているC 1～8アルキル、C 2

10 ～8アルケニル、またはC 2～8アルキニル基（ただし、R<sup>2C</sup>が水素原子である場合、(i) および (iii) のアルキル、アルケニル、アルキニル基は一つの水酸基で置換されていてもよい。）を表し、

 は二重結合または一重結合であることを表す。ただし、平衡化合物である8-エピ体を含む。]

15 で示される化合物、その塩、そのN-オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が含まれる。

(D) 欧州特許出願公開第985663号明細書には、以下の一般式 (I D) で示される化合物がEP<sub>4</sub>アゴニスト作用を有することが記載されている。なお、  
20 一般式 (I D) で示される化合物の各基の定義は、欧洲特許出願公開第985663号明細書に詳細に記載されている。従って、本発明のEP<sub>4</sub>アゴニストとしては、一般式 (I D)



[式中、R<sup>1D</sup>は、ヒドロキシ、C 1～6アルキルオキシまたはN R<sup>6D</sup>R<sup>7D</sup> (式中、R<sup>6D</sup>、R<sup>7D</sup>は独立して、水素原子またはC 1～6アルキルを表す。) で示される基を表し；

- 5 R<sup>2D</sup>は水素原子またはヒドロキシを表し；  
 R<sup>3D</sup>は単結合またはC 1～6アルキレンを表し；  
 R<sup>4D</sup>は、
- (i) 1～3個のC 1～6アルキルオキシまたはハロゲン原子で置換されているC 1～8アルキル、C 2～8アルケニルまたはC 2～8アルキニル、
  - 10 (ii) フェニルオキシまたはC 3～7シクロアルキルオキシ、
  - (iii) フリル、フリルオキシ、チエニル、チエニルオキシ、ナフチル、ナフチルオキシ、フタラニルまたはフタラニルオキシ、
  - (iv) 1～3個の以下の(1)～(40)で置換されているフェニル、フェニルオキシ、C 3～7シクロアルキルまたはC 3～7シクロアルキルオキシ：(1)C 1～6アルキルオキシ、(2)C 2～6アルケニル、(3)C 2～6アルキニル、(4)C 1～6アルキルオキシーC 1～6アルキルオキシ、(6)C 1～6アルキルオキシーC 1～6アルキルオキシ、(7)C 2～6アルケニルオキシーC 1～6アルキル、(8)1～3個のヒドロキシで置換されているC 1～6アルキル、(9)1～3個のハロゲン原子で置換されているC 1～6アルキル、(10)C 1～6アルキルチオ、(11)C 1～6アルキルチオーC 1～6アルキル、(12)C 1～6アルキルチオーC 1～6アルキルオキシ、(13)C 2～6アルケニルチオーC 1～6アルキル、(14)C 1～6アルキルスルフォニル、(15)ハロゲン原子、(16)トリハロメチル、(17)シアノ、(18)ニトロ、(19)アミノ、(20)ヒドロキシ、(21)C 3～7シクロアルキル、(22)C 3～7シクロアルキルオキシ、(23)C 3

～7シクロアルキル-C1～6アルキル、(24)C3～7シクロアルキルオキシ-C1～6アルキル、(25)フェニル、(26)フェニルオキシ、(27)フェニル-C1～6アルキル、(28)フェニル-C2～6アルケニル、(29)フェニル-C2～6アルキニル、(30)フェニルオキシ-C1～6アルキル、(31)フェニルオキシ-C2～6アルケニル、(32)フェニルオキシ-C2～6アルキニル、(33)フリル、(34)フリルオキシ、(35)フリル-C1～6アルキル、(36)フリルオキシ-C1～6アルキル、(37)チエニル、(38)チエニルオキシ、(39)チエニル-C1～6アルキル、または(40)チエニルオキシ-C1～6アルキル(上記のフェニル、フリル、チエニル、シクロアルキルは、1～3個のC1～6アルキル、ニトロ、ハロゲン原子、トリハロメチル、アミノ、ヒドロキシで置換されてもよい。)；または

(v.) 1～3個の以下の基で置換されているフリル、フリルオキシ、チエニル、チエニルオキシ、ナフチル、ナフチルオキシ、フタラニルまたはフタラニルオキシ：(1)C1～6アルキル、(2)C2～6アルケニル、(3)C2～6アルキニル、(4)C1～6アルキルオキシ、(5)C1～6アルキルオキシ-C1～6アルキル、(6)C1～6アルキルオキシ-C1～6アルキルオキシ、(7)C2～6アルケニルオキシ-C1～6アルキル、(8)1～3個のヒドロキシで置換されているC1～6アルキル、(9)1～3個のハロゲン原子で置換されているC1～6アルキル、(10)C1～6アルキルチオ、(11)C1～6アルキルチオ-C1～6アルキル、(12)C1～6アルキルチオ-C1～6アルキルオキシ、(13)C2～6アルケニルチオ-C1～6アルキル、(14)C1～6アルキルスルフオニル、(15)ハロゲン原子、(16)トリハロメチル、(17)シアノ、(18)ニトロ、(19)アミノ、(20)ヒドロキシ、(21)C3～7シクロアルキル、(22)C3～7シクロアルキルオキシ、(23)C3～7シクロアルキル-C1～6アルキル、(24)C3～7シクロアルキルオキシ-C1～6アルキル、(25)フェニル、(26)フェニル

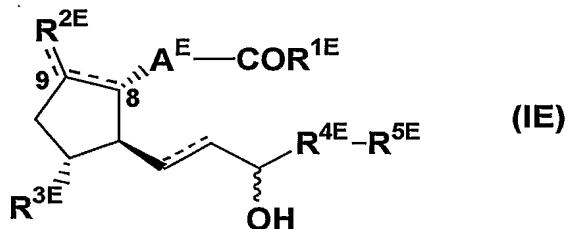
オキシ、(27)フェニル-C 1～6アルキル、(28)フェニル-C 2～6アルケニル、(29)フェニル-C 2～6アルキニル、(30)フェニルオキシー-C 1～6アルキル、(31)フェニルオキシー-C 2～6アルケニル、(32)フェニルオキシー-C 2～6アルキニル、(33)フリル、(34)フリルオキシ、(35)フリル-C 1～6アルキル、(36)フリルオキシー-C 1～6アルキル、(37)チエニル、(38)チエニルオキシ、(39)チエニル-C 1～6アルキル、または(40)チエニルオキシー-C 1～6アルキル(上記のフェニル、フリル、チエニル、シクロアルキルは、1～3個のC 1～6アルキル、C 1～6アルキルオキシ、C 1～6アルキルオキシー-C 1～6アルキル、ニトロ、ハロゲン原子、トリハロメチル、アミノ、  
10 ヒドロキシで置換されていてもよい。)を表し；  
R<sup>5D</sup>は水素原子またはC 1～6アルキルを表し；

 は、二重結合または一重結合を表す。

ただし、R<sup>2D</sup>が水素原子であるとき、R<sup>3D</sup>が表すC 1～6アルキレンは1個のヒドロキシで置換されていてもよい。]

15 で示される化合物、その塩、そのN-オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が含まれる。

(E) 国際公開第 00/015608 号パンフレットには、以下の一般式 (I E) で示される化合物がEP<sub>4</sub>アゴニスト作用を有することが記載されている。な  
20 お、一般式 (I E) で示される化合物の各基の定義は、国際公開第 00/015608 号パンフレットに詳細に記載されている。従って、本発明のEP<sub>4</sub>アゴニストとしては、一般式 (I E)



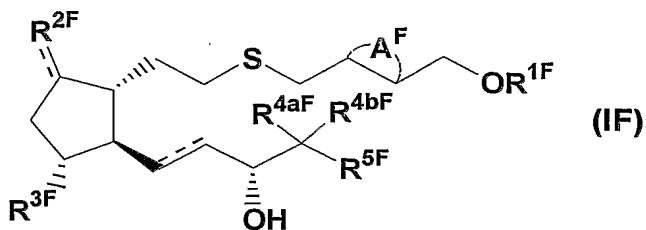
[式中、 $A^E$ は、C 2～8アルキレン、C 2～8アルケニレン、C 1～4アルキレンーフェニレン、またはC 2～4アルケニレンーフェニレンを表し、 $R^{1E}$ は、ヒドロキシ、C 1～6アルキルオキシ、C 1～6アルキルオキシ-C 1～6アルキルオキシ、 $HO-C 1～6$ アルキルオキシ、または式N  $R^{6E}$   $R^{7E}$  (式中、 $R^{6E}$ および $R^{7E}$ は独立して、水素原子またはC 1～4アルキルを表す。)を表し、 $R^{2E}$ は、酸素原子、ハロゲン原子または $R^{8E}-COO-$  (式中、 $R^{8E}$ は、水素原子、C 1～4アルキル、フェニルまたはフェニル (C 1～4アルキル)、C 1～4アルキルオキシ、 $HOOC-C 1～4$ アルキル、C 1～4アルキルオキシカルボニル-C 1～4アルキル、 $HOOC-C 2～4$ アルケニル、またはC 1～4アルキルオキシカルボニル-C 2～4アルケニルを表す。)で示される基を表し、 $R^{3E}$ は、水素原子またはヒドロキシを表し、 $R^{4E}$ は、C 1～4アルキレンを表し、 $R^{5E}$ は、以下のi)～iv)基で置換されているフェニル基を表す：  
 i) 1～3個の(1)C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキル、(2)C 2～4アルケニルオキシ-C 1～4アルキル、(3)C 2～4アルキニルオキシ-C 1～4アルキル、(4)C 3～7シクロアルキルオキシ-C 1～4アルキル、(5)C 3～7シクロアルキル (C 1～4アルキルオキシ)-C 1～4アルキル、(6)フェニルオキシ-C 1～4アルキル、(7)フェニル-C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキル、(8)C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキル、(9)C 2～4アルケニルチオ-C 1～4アルキル、(10)C 2～4アルキニルチオ-C 1～4アルキル、(11)C 3～7シクロアルキルチオ-C 1～4アルキル、(12)C 3～7シクロアルキル (C 1～4アルキルチオ)-C 1～4アルキル、(13)フェニルチオ-C 1～4アルキルまたは(14)フェニル-C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキル、

- ii) (1) C 1～4 アルキルオキシー C 1～4 アルキルおよび C 1～4 アルキル、  
(2) C 1～4 アルキルオキシー C 1～4 アルキルおよび C 1～4 アルキルオキシ、(3) C 1～4 アルキルオキシー C 1～4 アルキルおよびヒドロキシ、(4) C 1～4 アルキルオキシー C 1～4 アルキルおよびハロゲン原子、(5) C 1～4  
5 アルキルチオー C 1～4 アルキルおよび C 1～4 アルキル、(6) C 1～4 アルキルチオー C 1～4 アルキルおよび C 1～4 アルキルオキシ、(7) C 1～4 アルキルチオー C 1～4 アルキルおよびヒドロキシまたは(8) C 1～4 アルキルチオー C 1～4 アルキルおよびハロゲン原子、  
iii) (1) ハロー C 1～4 アルキルまたは(2) ヒドロキシー C 1～4 アルキル、ま  
10 たは  
iv) C 1～4 アルキルおよびヒドロキシ；

— は、一重結合または二重結合を表すが、同時に連続して二重結合を表さない。

ただし、R<sup>2E</sup>がR<sup>8E</sup>—COO—で示される基である場合、R<sup>1E</sup>は、C 1～6  
15 アルキルオキシ、C 1～6 アルキルオキシー C 1～6 アルキルオキシ、または  
HO—C 1～6 アルキルオキシを表し、8—9位は二重結合を表す。] で示される化合物、その塩、そのN—オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が含まれる。

20 (F) 国際公開第 01/149661 号パンフレットには、以下の一般式 (I F) で示される化合物がEP<sub>4</sub>アゴニスト作用を有することが記載されている。なお、一般式 (I F) で示される化合物の各基の定義は、国際公開第 01/149661 号パンフレットに詳細に記載されている。従って、本発明のEP<sub>4</sub>アゴニストとしては、一般式 (I F)



[式中、 $--A^F--$  は、何も存在ないか、またはメチレンまたはエチレンを表し、

$R^{1F}$ は、水素原子、C 1～6 アルキル、フェニル-C 1～6 アルキル、C 2

5  $\sim$  6 アルカノイル、またはフェニル-C 2～6 アルカノイルを表し、

$R^{2F}$ は、酸素原子またはハロゲン原子を表し、

$R^{3F}$ は、水素原子またはヒドロキシを表し、

$R^{4aF}$  より  $R^{4bF}$  は、それぞれ独立して、水素原子またはC 1～4 アルキルを表し、

10  $R^{5F}$ は、以下の i) ~iv) 基で置換されているフェニル基を表す：

i) 1～3 個の(1)C 1～4 アルキルオキシ-C 1～4 アルキル、(2)C 2～4 アルケニルオキシ-C 1～4 アルキル、(3)C 2～4 アルキニルオキシ-C 1～4 アルキル、(4)C 3～7 シクロアルキルオキシ-C 1～4 アルキル、(5)C

15 3～7 シクロアルキル (C 1～4 アルキルオキシ) -C 1～4 アルキル、(6)

フェニルオキシ-C 1～4 アルキル、(7)フェニル-C 1～4 アルキルオキシ-C 1～4 アルキル、(8)C 1～4 アルキルチオ-C 1～4 アルキル、(9)C 2

～4 アルケニルチオ-C 1～4 アルキル、(10)C 2～4 アルキニルチオ-C 1～4 アルキル、(11)C 3～7 シクロアルキルチオ-C 1～4 アルキル、(12)C

17 3～7 シクロアルキル (C 1～4 アルキルチオ) -C 1～4 アルキル、(13)

20 フェニルチオ-C 1～4 アルキル、または(14)フェニル-C 1～4 アルキルチオ-C 1～4 アルキル、

ii) (1)C 1～4 アルキルオキシ-C 1～4 アルキルおよびC 1～4 アルキル、

(2)C 1～4 アルキルオキシ-C 1～4 アルキルおよびC 1～4 アルキルオキ

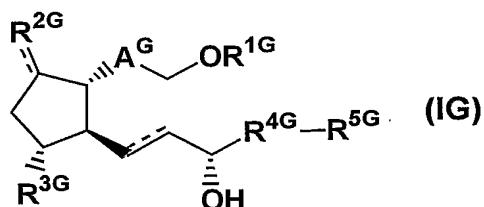
シ、(3)C 1～4 アルキルオキシ-C 1～4 アルキルおよびヒドロキシ、(4)C

1～4アルキルオキシ—C1～4アルキルおよびハロゲン原子、(5)C1～4  
 アルキルチオ—C1～4アルキルおよびC1～4アルキル、(6)C1～4アル  
 キルチオ—C1～4アルキルおよびC1～4アルキルオキシ、(7)C1～4アル  
 キルチオ—C1～4アルキルおよびヒドロキシ、または(8)C1～4アルキ  
 5 ルチオ—C1～4アルキルおよびハロゲン原子、  
 iii) ハロアルキルまたはヒドロキシ—C1～4アルキル、または  
 iv) C1～4アルキルおよびヒドロキシ；

— — — は、一重結合または二重結合を表す。]

で示される化合物、その塩、そのN—オキシドもしくはその溶媒和物または  
 10 それらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が  
 含まれる。

(G) 国際公開第 01/166518 号パンフレットには、以下の一般式 (I G)  
 で示される化合物がEP<sub>4</sub>アゴニスト作用を有することが記載されている。な  
 お、一般式 (I G) で示される化合物の各基の定義は、国際公開第 01/166518  
 15 号パンフレットに詳細に記載されている。従って、本発明のEP<sub>4</sub>アゴニスト  
 としては、一般式 (I G)



[式中、A<sup>G</sup>はC2～8アルキレン、C2～8アルケニレン、C1～4アルキ  
 20 レン—フェニレン、またはC2～4アルケニレン—フェニレンを表し、  
 R<sup>1G</sup>は水素原子、C1～6アルキル、フェニル—C1～6アルキル、C2～  
 6アルカノイル、フェニル—C2～6アルカノイルを表し、  
 R<sup>2G</sup>は酸素原子またはハロゲン原子を表し、  
 R<sup>3G</sup>は水素原子または水酸基を表し、

$R^{4G}$ はC 1～4アルキレンを表し、

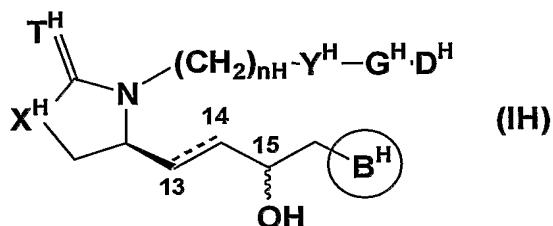
$R^{5G}$ は以下の i) ～iv) 基で置換されているフェニル基を表す：

- i) 1～3個の(1)C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキル、(2)C 2～4アルケニルオキシ-C 1～4アルキル、(3)C 2～4アルキニルオキシ-C 1～4アルキル、(4)C 3～7シクロアルキルオキシ-C 1～4アルキル、(5)C 3～7シクロアルキル(C 1～4アルキルオキシ)-C 1～4アルキル、(6)フェニルオキシ-C 1～4アルキル、(7)フェニル-C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキル、(8)C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキル、(9)C 2～4アルケニルチオ-C 1～4アルキル、(10)C 2～4アルキニルチオ-C 1～4アルキル、(11)C 3～7シクロアルキルチオ-C 1～4アルキル、(12)C 3～7シクロアルキル(C 1～4アルキルチオ)-C 1～4アルキル、(13)フェニルチオ-C 1～4アルキル、または(14)フェニル-C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキル、
- ii) (1)C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキル、(2)C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキルオキシ、(3)C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキルおよび水酸基、(4)C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキルおよびハロゲン原子、(5)C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキル、(6)C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキルオキシ、(7)C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよび水酸基、または(8)C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよびハロゲン原子、
- iii) (1)ハロ-C 1～4アルキル、または(2)ヒドロキシ-C 1～4アルキル、または
- iv) C 1～4アルキルおよび水酸基；
- 25  $\text{---}$  は、一重結合または二重結合を表す。]

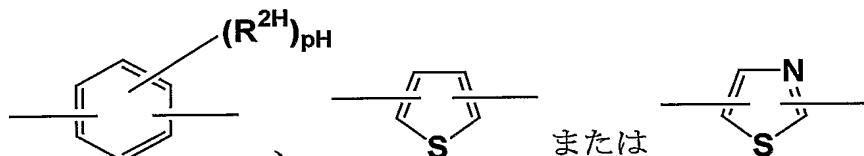
で示される化合物、その塩、そのN-オキシドもしくはその溶媒和物または

それらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が含まれる。

(H) 国際公開第 2004/065365 号パンフレットには、以下の一般式 (I H) で示される化合物が  $\text{EP}_4$  アゴニスト作用を有することが記載されている。なお、一般式 (I H) で示される化合物の各基の定義は、国際公開第 2004/065365 号パンフレットに詳細に記載されている。従って、本発明の  $\text{EP}_4$  アゴニストとしては、一般式 (I H)

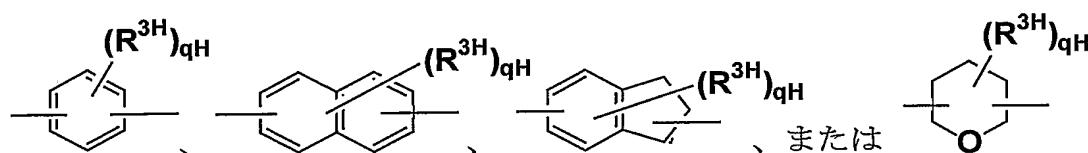


[式中、  $\text{---}$  は一重結合または二重結合を表し、  $\text{---}$  は  $\alpha$  配置、  $\text{---}$  は  $\beta$  配置またはそれらの任意の比の混合物であることを表し、  $\text{DH}^{\text{H}}$  は  $-\text{COOR}^{\text{1H}}$  またはテトラゾリル基を表し、  $\text{R}^{\text{1H}}$  は水素原子または C 1 ~ 4 アルキル基を表し、  $\text{GH}^{\text{H}}$  は環  $\text{A}^{\text{H}}$  または C 1 ~ 4 アルキレン基を表し、 環  $\text{A}^{\text{H}}$  は



(式中、  $\text{R}^{\text{2H}}$  はハロゲン原子、 C 1 ~ 4 アルキル基または C 1 ~ 4 アルコキシ基を表し、  $\text{pH}$  は 0 または 1 ~ 4 の整数を表し、  $\text{pH}$  が 2 以上のときそれぞれの  $\text{R}^{\text{2H}}$  は同じでも異なっていてもよい。) を表し、  $\text{YH}^{\text{H}}$  は結合手または  $-\text{S}-$  を表し、  $\text{TH}^{\text{H}}$  は酸素原子または硫黄原子を表し、  $\text{XH}^{\text{H}}$  は  $-\text{CH}_2-$ 、  $-\text{O}-$  または  $-\text{S}-$  を表し、 環  $\text{B}^{\text{H}}$  は置換基を有していてもよい C 3 ~ 7 シクロアルキル基、

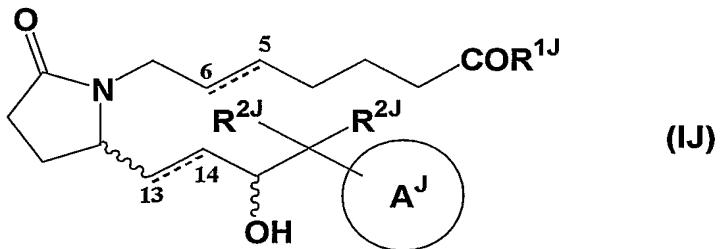
20



(式中、 $R^{3H}$ は(1)ハロゲン原子、(2)1～5個のハロゲン原子によって置換されていてもよいC 1～4アルキル基、(3)1～5個のハロゲン原子によって置換されていてもよいC 1～4アルコキシ基、(4)C 1～4アルコキシ基で置換されたC 1～4アルキル基、(5)フェニル基、または(6)酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環を表し、 $R^{3H}$ 中の(5)フェニル基または(6)ヘテロ環は、1～3個の(a)ハロゲン原子、(b)C 1～4アルキル基、(c)C 1～4アルコキシ基および／または(d)ニトロ基で置換されていてもよく、 $qH$ は0または1～5の整数を表し、 $qH$ が2以上のときそれぞれの $R^{3H}$ は同じでも異なっていてもよい。)を表し、 $nH$ は1～4の整数を表す。]

で示される化合物、その塩、そのN-オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が含まれる。

(J) 国際公開第02/24647号パンフレットには、以下の一般式(IJ)で示される化合物がEP<sub>4</sub>アゴニスト作用を有することが記載されている。なお、一般式(IJ)で示される化合物の各基の定義は、国際公開第02/24647号パンフレットに詳細に記載されている。従って、本発明のEP<sub>4</sub>アゴニストとしては、一般式(IJ)



20

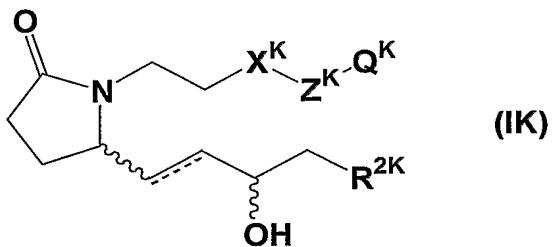
[式中、 $R^{1J}$ は水酸基、C 1～4アルコキシ基、 $NHSO_2-C 1～4$ アルキル基または $NHCO-$ フェニル基を表し、 $A^J$ 環はベンゼン環またはチオフェン環を表し、ふたつの $R^{2J}$ は同時に水素原子またはフッ素原子を表し、

----- は一重結合または二重結合を表す。

ただし、R<sup>2J</sup>がフッ素原子を表すとき、A<sup>J</sup>環はベンゼン環のみを表すものとする。]

で示される化合物、その塩、そのN-オキシドもしくはその溶媒和物または  
5 それらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が  
含まれる。

(K) 國際公開第 02/042268 号パンフレットには、以下の一般式 (IK)  
で示される化合物がEP<sub>4</sub>アゴニスト作用を有することが記載されている。な  
お、一般式 (IK) で示される化合物の各基の定義は、國際公開第 02/042268  
10 号パンフレットに詳細に記載されている。従って、本発明のEP<sub>4</sub>アゴニスト  
には、一般式 (IK)



[式中、点線は、結合または無結合を表し、

X<sup>K</sup>は、-CH<sub>2</sub>-または-O-を表し、

15 Z<sup>K</sup>は-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、チエニル、チアゾリルまたはフェニル基を表し、ただし、X<sup>K</sup>がOの場合は、Z<sup>K</sup>はフェニル基であり、

Q<sup>K</sup>は、カルボキシル基、C1~4アルコキカルボニル基またはテトラゾリル基を表し、

R<sup>2K</sup>は-Ar<sup>K</sup>または-Ar<sup>1K</sup>-V<sup>K</sup>-Ar<sup>2K</sup>を表し、

20 V<sup>K</sup>は結合、-O-、-OCH<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>O-を表し、

Ar<sup>K</sup>は、酸素原子、硫黄原子、または窒素原子から任意に選択される1~4個のヘテロ原子を有していてもよい5~8員の一部飽和した、全部飽和したまたは全部不飽和な環状基または酸素原子、硫黄原子、窒素原子から任意に

選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有していてもよい 5 または 6 員の一部飽和した、全部飽和したまたは全部不飽和な環状基の 2 つが縮合してなる二環式環状基を表し、ここで、一部または全部飽和した環状基または二環式環状基は、炭素上に 1 または 2 個のオキソ基または硫黄原子上に 1 または 2 個の  
5 オキソ基を有していてもよく、  
Ar<sup>1K</sup> および Ar<sup>2K</sup> は、それぞれ独立して、酸素原子、硫黄原子、または窒素原子から任意に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有していてもよい 5 ~ 8 員の一部飽和した、全部飽和したまたは全部不飽和な環状基を表し、ここで、一部または全部飽和した環状基は、炭素上に 1 または 2 個のオキソ基または硫黄原子上に 1 または 2 個のオキソ基を有していてもよく、  
10 該 Ar<sup>K</sup> は、単環の場合は一つの環上、二環式の場合は、一つの環または両方の環上に、以下の(1)~(29)から選ばれる基によって、3 個までの置換基によって、炭素または窒素上に置換基を有していてもよく；(1)ヒドロキシ、(2)ハロゲン原子、(3)カルボキシル、(4)C 1 ~ 7 アルコキシ、(5)C 1 ~ 4 アルコキシ C 1 ~ 4 アルキル、(6)C 1 ~ 7 アルキル、(7)C 2 ~ 7 アルケニル、(8)C 3 ~ 7 シクロアルキル、(9)C 3 ~ 7 シクロアルキル C 1 ~ 4 アルキル、(10)C 3 ~ 7 シクロアルキル C 1 ~ 4 アルカノイル、(11)ホルミル、(12)C 1 ~ 8 アルカノイル、(13)C 1 ~ 6 アルカノイル C 1 ~ 6 アルキル、(14)C 1 ~ 4 アルカノイルアミノ、(15)C 1 ~ 4 アルコキシカルボニルアミノ、(16)ヒドロキシスルホニル、(17)アミノカルボニルアミノまたは C 1 ~ 4 アルキルで置換したモノ - N - 、ジ - N 、 N - 、ジ - N 、 N' - 、またはトリ - N 、 N 、 N' - アミノカルボニルアミノ、(18)スルホンアミド、(19)C 1 ~ 4 アルキルスルホンアミド、(20)アミノ、(21)モノ - N - またはジ - N 、 N - C 1 ~ 4 アルキルアミノ、(22)カルバモイル、(23)モノ - N - またはジ - N 、 N - C 1 ~ 4 アルキルカルバモイル、(24)シアノ、(25)チオール、(26)C 1 ~ 6 アルキルチオ、(27)C 1 ~ 6 アルキルスルフィニル、(28)C 1 ~ 4 アルキルスルホニル、(29)モノ  
20  
25  
30

—N—またはジーN, N—C 1～4アルキルアミノスルフィニル、該A<sub>r<sup>K</sup></sub>の定義中のアルキルおよびアルコキシ置換基は、フッ素原子によって3個まで置換してもよく、

該A<sub>r<sup>1K</sup></sub>およびA<sub>r<sup>2K</sup></sub>は、以下の(1)～(29)から選ばれる基によって、3個までの置換基によって、炭素または窒素上に置換基を有していてもよく；(1)ヒドロキシ、(2)ハロゲン原子、(3)カルボキシル、(4)C 1～7アルコキシ、(5)C 1～4アルコキシC 1～4アルキル、(6)C 1～7アルキル、(7)C 2～7アルケニル、(8)C 3～7シクロアルキル、(9)C 3～7シクロアルキルC 1～4アルキル、(10)C 3～7シクロアルキルC 1～4アルカノイル、(11)ホルミル、(12)C 1～8アルカノイル、(13)C 1～6アルカノイルC 1～6アルキル、(14)C 1～4アルカノイルアミノ、(15)C 1～4アルコキシカルボニルアミノ、(16)ヒドロキシカルボニル、(17)アミノカルボニルアミノまたはC 1～4アルキルで置換したモノーN—、ジーN, N—、ジーN, N'—、またはトリーN, N, N'—アミノカルボニルアミノ、(18)スルホンアミド、(19)C 1～4アルキルスルホンアミド、(20)アミノ、(21)モノーN—またはジーN, N—C 1～4アルキルアミノ、(22)カルバモイル、(23)モノーN—またはジーN, N—C 1～4アルキルカルバモイル、(24)シアノ、(25)チオール、(26)C 1～6アルキルチオ、(27)C 1～6アルキルスルフィニル、(28)C 1～4アルキルスルホニル、(29)モノーN—またはジーN, N—C 1～4アルキルアミノスルフィニル、該A<sub>r<sup>1K</sup></sub>およびA<sub>r<sup>2K</sup></sub>の定義中のアルキルおよびアルコキシ置換基は、フッ素原子によって3個まで置換してもよく、

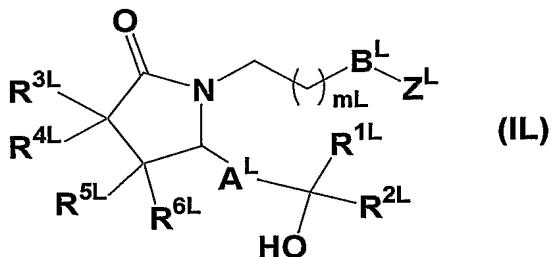
ただし、

(a)X<sup>K</sup>が—(CH<sub>2</sub>)—を表し、かつZ<sup>K</sup>が—(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>—を表す場合、R<sup>2K</sup>は、チエニル、フェニルまたは塩素、フッ素、フェニル、メトキシ、トリフルオロメトキシまたはC 1～4アルキルによってモノ置換したフェニルを表さず、

(b)  $X^K$ が $-(CH_2)-$ を表し、 $Z^K$ が $-(CH_2)_3-$ を表し、かつ $Q^K$ がカルボキシルまたはC 1～4アルコキシカルボニルを表す場合、 $R^{2K}$ は、(i)C 5～7シクロアルキルまたは(ii)フェニル、チエニルまたはフリル、ここでのそれぞれは、(1)ハロゲン原子または(2)1またはそれ以上のハロゲン原子またはC 1～4アルコキシによって置換してもよいC 1～3アルキルから選択される置換基によってモノ置換またはジ置換してもよい環を表さない。] で示される化合物、その塩、そのN-オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が含まれる。

10 (L) 国際公開第 03/008377 号パンフレットには、以下の一般式 (IL) で示される化合物がEP<sub>4</sub>アゴニスト作用を有することが記載されている。なお、一般式 (IL) で示される化合物の各基の定義は、国際公開第 03/008377 号パンフレットに詳細に記載されている。従って、本発明のEP<sub>4</sub>アゴニストには、一般式 (IL)

15



20

[式中、 $A^L$ は、 $-CH_2-CH_2-$ または $-CH=CH-$ を表し、 $B^L$ は単結合、アリールまたはヘテロアリールを表し、 $Z^L$ は、 $-C(O)OR'^L$ 、 $-C(O)NR'^LR''^L$ 、 $-C(O)NSO_2R'^L$ 、 $-PR'^L(O)(OR'^L)$ 、 $-PO(OR'^L)_2$ またはテトラゾール-5-イル（基中、 $R'^L$ および $R''^L$ は、それぞれ独立して、水素原子またはC 1～6アルキルを表す。）を表し、 $mL$ は、1、2、3、4、5または6を表し、 $R^{1L}$ は、 $B^L$ がアリールまたはヘテロアリールであり、 $R^{3L}$ 、 $R^{4L}$ 、 $R^{5L}$ お

およびR<sup>6L</sup>が同時に水素原子を表さない場合、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、ヘテロ環アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールを表し、またはB<sup>L</sup>が単結合であり、R<sup>3L</sup>、R<sup>4L</sup>、R<sup>5L</sup>およびR<sup>6L</sup>は同時に水素原子を表す場合、ヘテロ環アルキル、アリール、

5 アリールアルキル、ヘテロアリールを表し、

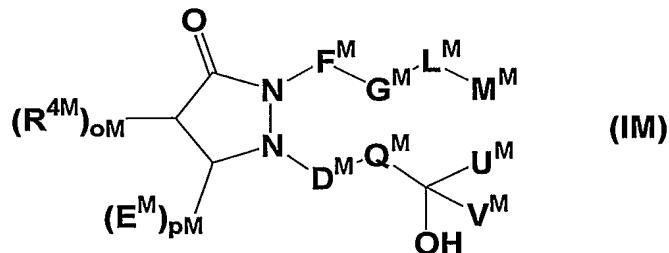
R<sup>2L</sup>は、水素原子、C1～6アルキル、C1～6アルケニルまたはC1～6アルキニルを表し、

R<sup>3L</sup>、R<sup>4L</sup>、R<sup>5L</sup>およびR<sup>6L</sup>はそれぞれ独立して水素原子またはC1～6アルキルを表し、R<sup>3L</sup>とR<sup>4L</sup>、R<sup>5L</sup>とR<sup>6L</sup>またはR<sup>3L</sup>とR<sup>5L</sup>は結合する原子

10 と一緒にになってC3～7アルキル環を形成してもよい。]

で示される化合物、その塩、そのN-オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が含まれる。

(M) 国際公開第 03/035064 号パンフレットには、以下の一般式 (IM)  
15 で示される化合物がEP<sub>4</sub>に結合することが記載されている。なお、一般式 (IM) で示される化合物の各基の定義は、国際公開第 03/035064 号パンフレットに詳細に記載されている。従って、本発明のEP<sub>4</sub>アゴニストには、一般式 (IM)



20 [式中、R<sup>4M</sup>は、それぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよい炭素環アリールまたは置換基を有していてもよい芳香族ヘテロ環を表し、

EM<sup>M</sup>は、水素原子、ヒドロキシ、置換基を有していてもよいアルコキシまたは

置換基を有していてもよいアルキルチオ表し、

○MおよびpMはそれぞれ独立して、0、1または2を表し、○MおよびpMの和は少なくとも1であり、

F<sup>M</sup>は、—(CH<sub>2</sub>)<sub>nM</sub>を表し（基中、nMは1～6の整数を表す。）、

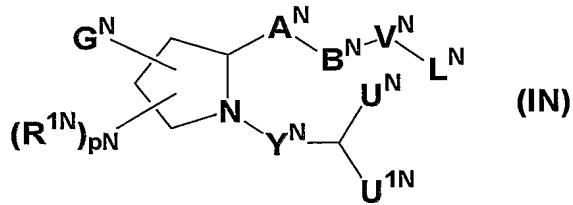
5 G<sup>M</sup>は、—C≡C—、—CH=CH—、—CH<sub>2</sub>—、置換基を有していてもよい炭素環アリールまたは置換基を有していてもよい芳香族ヘテロ環を表し、  
 L<sup>M</sup>は、(CH<sub>2</sub>)<sub>n'M</sub>を表し（基中、n'Mは0～3の整数を表す。）、  
 M<sup>M</sup>は、COX<sup>M</sup>、SO<sub>2</sub>X<sup>M</sup>（基中、X<sup>M</sup>は、OR<sup>M</sup>またはNHR<sup>M</sup>を表し、R<sup>M</sup>はHまたは置換基を有していてもよいアルキルを表す。）、置換基を有して  
 10 いてもよいテトラゾール、NO<sub>2</sub>、NHSO<sub>2</sub>R<sup>M</sup>またはNHC(O)R<sup>M</sup>を表  
 し（基中、R<sup>M</sup>はH、置換基を有していてもよいアルキルを表す。）、  
 D<sup>M</sup>は、(CH<sub>2</sub>)<sub>n''M</sub>を表し（基中、n''Mは0～2の整数を表す。）、  
 Q<sup>M</sup>は、(CH<sub>2</sub>)<sub>n'''M</sub>（基中、n'''Mは0または1を表す。）、—CH=CH—または置換基を有していてもよい炭素環アリール、好ましくは置換基を有  
 15 していてもよいフェニルを表し、

U<sup>M</sup>およびV<sup>M</sup>はそれぞれ独立して、置換基を有していてもよいアルキル、置  
 換基を有していてもよいアルケニル、置換基を有していてもよいアルキニル、  
 置換基を有していてもよい炭素環アリールまたは置換基を有していてもよい  
 芳香族ヘテロ環を表す。

20 ただし、G<sup>M</sup>がCH<sub>2</sub>、n'Mが3、E<sup>M</sup>が水素原子でpMが2、R<sup>4M</sup>が水素原  
 子で○Mが2、n''Mが2、n'''Mが0、V<sup>M</sup>がアルキルである化合物を除く。]で示  
 される化合物、その塩、そのN-オキシドもしくはその溶媒和物またはそれ  
 らのプロドラッグ、あるいはこれらのシクロデキストリン包接化合物が  
 含まれる。

25 (N) 国際公開第03/053923号パンフレットには、以下の一般式(IN)  
 で示される化合物がEP<sub>4</sub>に結合することが記載されている。なお、一般式(I

N) で示される化合物の各基の定義は、国際公開第 03/053923 号パンフレットに詳細に記載されている。従って、本発明の  $\text{E P}_4$  アゴニストには、一般式 (IN)



- 5 [式中、 $\text{R}^{1N}$ は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアルケニル、置換基を有していてもよいアルキニル、置換基を有していてもよいヘテロアルキル、置換基を有していてもよいヘテロアルケニル、置換基を有していてもよいヘテロアルキニル、置換基を有していてもよい炭素環アリール、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよいヘテロ脂環式環状基、置換基を有していてもよいヘテロアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルまたは置換基を有していてもよいヘテロ脂環式環状基アルキルを表し、 $\text{G}^N$ はオキソ、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシレート、置換基を有していてもよいアルキルカルボキシレートエステルを表し、 $\text{P}^N$ は、0～4の整数を表し、 $\text{Y}^N$ は、 $\text{C}=\text{C}$ の二重結合を0または1含んでいてもよい $(\text{CR}^{2N}\text{R}^{3N})_{qN}$ を表し（基中、 $qN$ は、1～6の整数を表し、 $\text{R}^{2N}$ および $\text{R}^{3N}$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアルケニル、置換基を有していてもよいアルキニル、ヒドロキシ、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいアルコキシを表す。）、 $\text{U}^N$ および $\text{U}^{1N}$ はそれぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシまたは置換基を有していてもよいアルキルを表し、 $\text{A}^N$ は、O、S、 $(\text{CR}^{2N}\text{R}^{3N})_{q'N}$ を表し（基中、 $q'N$ は、1～6の整数を

表す。)、

$B^N$ は、 $(CR^{2N}R^{3N})_{nN}$ または単結合を表し、

$A^N$ および $B^N$ は一緒になって、置換基を有していてもよい1, 2-ビニレンまたはエチニレンを形成し、

5  $V^N$ は、 $(CR^{2N}R^{3N})_{mN}$ 、置換基を有していてもよい二価アリール、または置換基を有していてもよい二価ヘテロアリールを表し、

$L^N$ は $C(O)Z^N$ を表し、

$Z^N$ は、ヒドロキシ、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアルケニル、置換基を有していてもよいアルキニル、置換基を有して

10 いてもよいヘテロアルキル、置換基を有していてもよいヘテロアルケニル、置換基を有していてもよいヘテロアルキニル、アミノ、 $NR^{4N}R^{5N}$ 、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいヘテロシク

ロアルキル、置換基を有していてもよい炭素環アリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール、置換基を有していてもよいアリールアルキルまたは置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルを表し、

$nN$ は、0～3の整数を表し、

$mN$ は、1～6の整数を表し、

$R^{4N}$ および $R^{5N}$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有して

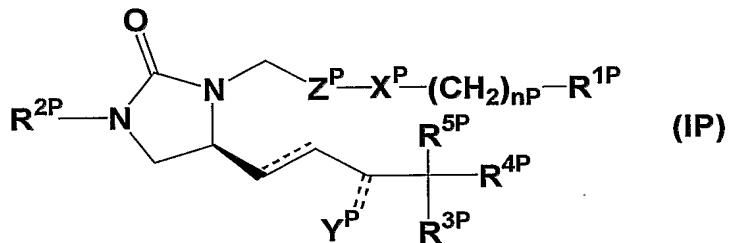
20 もよいヘテロシクロアルキル、置換基を有していてもよいアルケニル、置換基を有していてもよいアルキニル、置換基を有していてもよいヘテロアルキル、置換基を有していてもよいヘテロアルケニル、置換基を有していてもよいヘテロアルキニル、置換基を有していてもよい炭素環アリール、置換基を有して

いてもよいヘテロアリール、置換基を有していてもよいアリールアルキルまたは置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルを表すか、

25  $R^{4N}$ および $R^{5N}$ が一緒になって、ヘテロシクロアルキルを表す。]

で示される化合物、その塩、そのN-オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が含まれる。

(P) 国際公開第 03/103664 号パンフレットには、以下の一般式 (I P) 5 で示される化合物が  $\text{EP}_4$  アゴニスト作用を有することが記載されている。なお、一般式 (I P) で示される化合物の各基の定義は、国際公開第 03/103664 号パンフレットに詳細に記載されている。従って、本発明の  $\text{EP}_4$  アゴニスト には、一般式 (I P)



10 [式中、 $\text{X}^P$  は、単結合、酸素原子または硫黄原子を表し、  
 $\text{Y}^P$  は =O または  $-\text{OH}$  を表し、  
 $\text{R}^1\text{P}$  は、ヒドロキシ、CN、 $(\text{CH}_2)_{\text{p}}\text{CO}_2\text{R}^6\text{P}$ 、 $(\text{CH}_2)_{\text{n}}\text{SO}_3\text{R}^6$   
 $\text{P}$ 、 $-\text{CF}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CHNHSO}_2\text{R}^2\text{P}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}$   
 $\text{COR}^6\text{P}$ 、 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $\text{CONHPO}_2\text{R}^6\text{P}$ 、 $\text{CONHR}^8\text{P}$ 、C 1~4  
15 アルコキシ、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}}\text{NR}^6\text{P}\text{R}^7\text{P}$ 、ヒドロキシメチルケトンまたは $-(\text{CH}_2)_{\text{n}}\text{P}$ ヘテロ環を表し、該ヘテロ環は、酸性な水素原子を含んでいても  
よく、 $\text{R}^{\text{a}}\text{P}$ によって 1~3 個置換されたまたは置換していないものであり、  
 $\text{R}^2\text{P}$ は、水素原子、C 6~10 アリールまたはC 1~4 アルキルを表し、  
 $\text{R}^3\text{P}$ および $\text{R}^4\text{P}$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子またはC 1~  
20 6 アルキルを表し、  
 $\text{R}^5\text{P}$ は、 $(\text{CH}_2)_{\text{m}}\text{C} 6~10$  アリール、 $(\text{CH}_2)_{\text{m}}\text{C} 5~10$  ヘテロア  
リール、 $(\text{CH}_2)_{\text{m}}\text{C} 3~10$  ヘテロシクロアルキルまたは $(\text{CH}_2)_{\text{m}}\text{C}$   
 $3~10$  シクロアルキルを表し、該シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、

アリールまたはヘテロアリールは  $R^{aP}$  によって 1 ~ 3 個置換されたまたは置換していないものであり、

$R^{6P}$  および  $R^{7P}$  は水素原子または C 1 ~ 4 アルキルを表し、

$R^{8P}$  は水素原子またはスルホニルを表し、

5  $Z^P$  は  $(C(R^{bP})_2)_{nP}$  、



$R^{bP}$  は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、C 1 ~ 6 アルキルまたは C 3 ~ 6 シクロアルキルを表し、

$R^{aP}$  は C 1 ~ 6 アルコキシ、C 1 ~ 6 アルキル、 $CF_3$ 、ニトロ、アミノ、シ

10 アノ、C 1 ~ 6 アルキルアミノまたはハロゲン原子を表し、

----- は、二重結合または一重結合を表し、

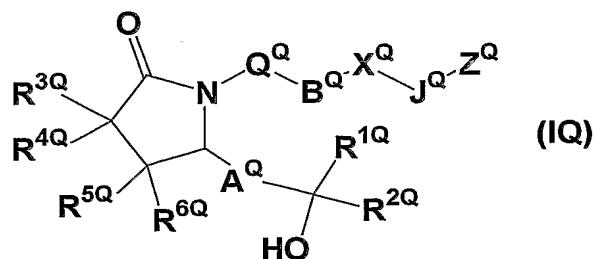
$pP$  は 1 ~ 3 を表し、

$nP$  は 0 ~ 4 を表し、

$mP$  は 0 ~ 8 を表す。]

15 で示される化合物、その塩、その N-オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が含まれる。

(Q) 国際公開第 03/007941 号パンフレットには、以下の一般式 (I Q) で示される化合物が  $EP_4$  アゴニスト作用を有することが記載されている。な 20 お、一般式 (I Q) で示される化合物の各基の定義は、国際公開第 03/007941 号パンフレットに詳細に記載されている。従って、本発明の  $EP_4$  アゴニスト には、一般式 (I Q)



- [式中、Q<sup>Q</sup>は、CH<sub>2</sub>、酸素原子を表し、  
 B<sup>Q</sup>は、-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-、-CH=CH-、-CH<sub>2</sub>-CH=CH-、-CH=CH-C  
 5 H<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-を表し、ただし、B<sup>Q</sup>が-CH=CH-、または-CH=CH-CH<sub>2</sub>-の場合、Q<sup>Q</sup>は、CH<sub>2</sub>であり、  
 X<sup>Q</sup>は、-NR<sup>aQ</sup>- (R<sup>aQ</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、C1~6アルキル、C1~6アシルを表す。)、-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-または単結合を表し、ただし、X<sup>Q</sup>が単結合の場合、Q<sup>Q</sup>は酸素原子であり、  
 10 J<sup>Q</sup>は、-(CR<sup>bQ</sup>R<sup>cQ</sup>)<sub>nQ</sub>- (基中、nQは1~4の整数を表し、R<sup>bQ</sup>およびR<sup>cQ</sup>は、両方が水素原子か、R<sup>bQ</sup>およびR<sup>cQ</sup>の1つまたは2つが低級アルキルで残りが水素原子を表すか、R<sup>bQ</sup>およびR<sup>cQ</sup>が同一炭素に結合する場合、C2~5ポリメチレンを形成する) または-CH<sub>2</sub>-CH=CH-を表し、  
 A<sup>Q</sup>は-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-または-C≡C-を表し、  
 15 Z<sup>Q</sup>は、CH<sub>2</sub>OH、-C(O)OR'<sup>Q</sup>、-C(O)NR''<sup>Q</sup>R''<sup>Q</sup>、-C(O)NSO<sub>2</sub>R'<sup>Q</sup>、-P(C1~6アルキル)(O)(OR'<sup>Q</sup>)、-PO(OR'<sup>Q</sup>)<sub>2</sub>またはテトラゾール-5-イル(基中、R'<sup>Q</sup>およびR''<sup>Q</sup>は、それぞれ独立して、水素原子またはC1~6アルキルを表す。)を表し、  
 nQは1、2、3または4を表し、  
 20 R<sup>1Q</sup>は-(CH<sub>2</sub>)<sub>pQ</sub>R<sup>7Q</sup>または-(CH<sub>2</sub>)<sub>qQ</sub>OR<sup>8Q</sup> (基中、R<sup>7Q</sup>およびR<sup>8Q</sup>はそれぞれ独立して、C1~6アルキル、ハロC1~6アルキル、C3~6シクロアルキル、ヘテロ環、アリールまたはヘテロアリールを表し、pQおよびqQはそれぞれ独立して、0、1、2、3、4または5を表す。)

を表し、

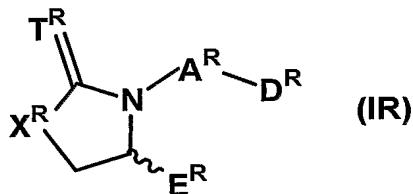
$R^{2Q}$ は、水素原子、C 1～6 アルキル、C 1～6 アルケニル、C 1～6 アルキニルを表し、

$R^{3Q}$ 、 $R^{4Q}$ 、 $R^{5Q}$ および $R^{6Q}$ はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～6

5 アルキルを表す。]

で示される化合物、その塩、そのN-オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が含まれる。

(R) 国際公開第 03/074483 号パンフレットには、以下の一般式 (IR)  
10 で示される化合物が  $EP_4$  アゴニスト作用を有することが記載されている。なお、一般式 (IR) で示される化合物の各基の定義は、国際公開第 03/074483 号パンフレットに詳細に記載されている。従って、本発明の  $EP_4$  アゴニストには、一般式 (IR)



15 [式中、 $T^R$ は、(1)酸素原子、または(2)硫黄原子を表し、  
 $X^R$ は、(1)− $CH_2$ −基、(2)− $O$ −基、または(3)− $S$ −基を表し、  
 $A^R$ は $A^{1R}$ または $A^{2R}$ を表し、  
 $A^{1R}$ は、(1)1～2個のC 1～4 アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC  
2～8 アルキレン基、(2)1～2個のC 1～4 アルキル基で置換されていても  
よい直鎖のC 2～8 アルケニレン基、または(3)1～2個のC 1～4 アルキル  
基で置換されていてもよい直鎖のC 2～8 アルキニレン基を表し、  
 $A^{2R}$ は− $G^{1R}$ − $G^{2R}$ − $G^{3R}$ −基を表し、  
 $G^{1R}$ は、(1)1～2個のC 1～4 アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC  
1～4 アルキレン基、(2)1～2個のC 1～4 アルキル基で置換されていても

よい直鎖のC 2～4アルケニレン基、または(3)1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～4アルキニレン基を表し、

G<sup>2R</sup>は、(1)−Y<sup>R</sup>−基、(2)−環1<sup>R</sup>−基、(3)−Y<sup>R</sup>−環1<sup>R</sup>−基、(4)−環1<sup>R</sup>−Y<sup>R</sup>−基、または(5)−Y<sup>R</sup>−C 1～4アルキレン−環1<sup>R</sup>−基を表し、

5 Y<sup>R</sup>は、(1)−S−基、(2)−SO−基、(3)−SO<sub>2</sub>−基、(4)−O−基、または(5)−NR<sup>1R</sup>−基を表し、

R<sup>1R</sup>は、(1)水素原子、(2)C 1～10アルキル基、または(3)C 2～10アシル基を表し、

G<sup>3R</sup>は、(1)単結合、(2)1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 1～4アルキレン基、(3)1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～4アルケニレン基、または(4)1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～4アルキニレン基を表し、

D<sup>R</sup>は、D<sup>1R</sup>またはD<sup>2R</sup>を表し、

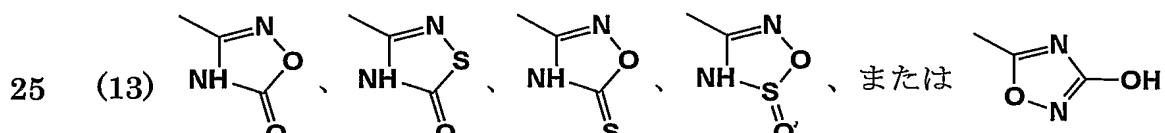
D<sup>1R</sup>は、(1)−COOH基、(2)−COOR<sup>2R</sup>基、(3)テトラゾール−5−イル基、または(4)−CONR<sup>3R</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4R</sup>基を表し、

R<sup>2R</sup>は、(1)C 1～10アルキル基、(2)フェニル基、(3)フェニル基で置換されたC 1～10アルキル基、または(4)ビフェニル基を表し、

R<sup>3R</sup>は、(1)水素原子、または(2)C 1～10アルキル基を表し、

R<sup>4R</sup>は、(1)C 1～10アルキル基、または(2)フェニル基を表し、

20 D<sup>2R</sup>は、(1)−CH<sub>2</sub>OH基、(2)−CH<sub>2</sub>OR<sup>5R</sup>基、(3)水酸基、(4)−OR<sup>5R</sup>基、(5)ホルミル基、(6)−CONR<sup>6R</sup>R<sup>7R</sup>基、(7)−CONR<sup>6R</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8R</sup>基、(8)−CO−(NH−アミノ酸残基−CO)<sub>mR</sub>−OH基、(9)−O−(CO−アミノ酸残基−NH)<sub>mR</sub>−H基、(10)−COOR<sup>9R</sup>基、(11)−OCO−R<sup>10R</sup>基、(12)−COO−Z<sup>1R</sup>−Z<sup>2R</sup>−Z<sup>3R</sup>基、または



を表し、

$R^{5R}$ はC 1～10アルキル基を表し、

$R^{6R}$ および $R^{7R}$ は、それぞれ独立して、(1)水素原子、または(2)C 1～10アルキル基を表し、

5  $R^{8R}$ はフェニル基で置換されたC 1～10アルキル基を表し、

$R^{9R}$ は、(1)C 1～10アルキル基、C 1～10アルコキシ基、およびハロゲン原子から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいビフェニル基で置換されたC 1～10アルキル基、または(2)C 1～10アルキル基、C 1～10アルコキシ基、およびハロゲン原子から選ばれる1～3個の置換基で

10 置換されたビフェニル基を表し、

$R^{10R}$ は、(1)フェニル基、または(2)C 1～10アルキル基を表し、

$mR$ は1または2を表し、

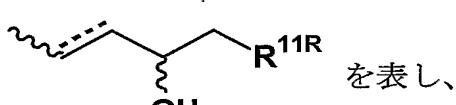
$Z^{1R}$ は、(1)C 1～15アルキレン基、(2)C 2～15アルケニレン基、または(3)C 2～15アルキニレン基を表し、

15  $Z^{2R}$ は、(1)-CO-基、(2)-OCO-基、(3)-COO-基、(4)-CONR<sup>2</sup><sub>1R</sub>-基、(5)-NR<sup>2</sup><sub>2R</sub>CO-基、(6)-O-基、(7)-S-基、(8)-SO<sub>2</sub>-基、(9)-SO<sub>2</sub>-NR<sup>2</sup><sub>2R</sub>-基、(10)-NR<sup>2</sup><sub>2R</sub>SO<sub>2</sub>-基、(11)-NR<sup>2</sup><sub>3R</sub>-基、(12)-NR<sup>2</sup><sub>4R</sub>CONR<sup>2</sup><sub>5R</sub>-基、(13)-NR<sup>2</sup><sub>6R</sub>COO-基、(14)-OCO NR<sup>2</sup><sub>7R</sub>-基、または(15)-OCOO-基を表し、

20  $Z^{3R}$ は、(1)水素原子、(2)C 1～15アルキル基、(3)C 2～15アルケニル基、(4)C 2～15アルキニル基、(5)環 $Z^R$ 、または(6)C 1～10アルコキシ基、C 1～10アルキルチオ基、C 1～10アルキル-NR<sup>2</sup><sub>8R</sub>-基、または環 $Z^R$ で置換されたC 1～10アルキル基を表し、

環 $Z^R$ は、(1)一部または全部が飽和されていてもよいC 3～15の単環、二環

25 または三環式炭素環アリール、または(2)酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和され

いてもよい3～15員の单環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表し、  
 $R^{Z1R}$ 、 $R^{Z2R}$ 、 $R^{Z3R}$ 、 $R^{Z4R}$ 、 $R^{Z5R}$ 、 $R^{Z6R}$ 、 $R^{Z7R}$ 、および $R^{Z8R}$ は、  
 それぞれ独立して、水素原子またはC 1～15アルキル基を表し、  
 $R^{Z1R}$ と $Z^3R$ 基は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、5～7員  
 5 の单環飽和ヘテロ環を表してもよく、上記ヘテロ環はさらに酸素原子、窒素  
 原子、および硫黄原子から選択される1個のヘテロ原子を含んでもよく、  
 環 $Z^R$ 、および $R^{Z1R}$ と $Z^3R$ が結合している窒素原子と一緒にになって表される  
 单環飽和ヘテロ環は、下記(1)～(4)から選択される、1～3個の基で置換され  
 てもよく；  
 10 (1)C 1～15アルキル基、(2)C 2～15アルケニル基、(3)C 2～15アルキ  
 ニル基、(4)C 1～10アルコキシ基、C 1～10アルキルチオ基、またはC  
 1～10アルキル-NR<sup>Z9R</sup>基で置換されたC 1～10アルキル基；  
 $R^{Z9R}$ は水素原子、またはC 1～10アルキル基を表し、  
 $E^R$ は、 $E^{1R}$ または $E^{2R}$ を表し、  
 15  $E^{1R}$ は  を表し、  
 $R^{11R}$ は、(1)C 1～10アルキル基、(2)C 1～10アルキルチオ基、(3)C 3  
 ～8シクロアルキル基で置換されたC 1～10アルキル基、(4)環 $2^R$ で置換さ  
 れたC 1～10アルキル基、または(5)-W<sup>1R</sup>-W<sup>2R</sup>-環 $2^R$ で置換されたC  
 1～10アルキル基を表し、  
 20 W<sup>1R</sup>は、(1)-O-基、(2)-S-基、(3)-SO-基、(4)-SO<sub>2</sub>-基、(5)-N  
 $R^{11-1R}$ -基、(6)カルボニル基、(7)-NR<sup>11-1R</sup>SO<sub>2</sub>-基、(8)カルボニル  
 アミノ基、または(9)アミノカルボニル基を表し、  
 $R^{11-1R}$ は、(1)水素原子、(2)C 1～10アルキル基、または(3)C 2～10ア  
 シル基を表し、  
 25 W<sup>2R</sup>は、(1)単結合、または(2)C 1～4アルキル基、ハロゲン原子、または水

酸基で置換されていてもよいC 1～8アルキル基を表し、

$E^{2R}$ は、(1)  $U^{1R}-U^{2R}-U^{3R}$ 基、または(2)環4<sup>R</sup>基を表し、

$U^{1R}$ は、(1)C 1～4アルキレン基、(2)C 2～4アルケニレン基、(3)C 2～4アルキニレン基、(4)ー環3<sup>R</sup>ー基、(5)C 1～4アルキレン基ー環3<sup>R</sup>ー基、(6)C 2～4アルケニレン基ー環3<sup>R</sup>ー基、または(7)C 2～4アルキニレン基ー環3<sup>R</sup>ー基を表し、

$U^{2R}$ は、(1)単結合、(2)ーCH<sub>2</sub>ー基、(3)ーCHOHー基、(4)ーOー基、(5)ーSー基、(6)ーSOー基、(7)ーSO<sub>2</sub>ー基、(8)ーNR<sup>12R</sup>ー基、(9)カルボニル基、(10)ーNR<sup>12R</sup>SO<sub>2</sub>ー基、(11)カルボニルアミノ基、または(12)アミノカルボニル基を表し、

$R^{12R}$ は、(1)水素原子、(2)C 1～10アルキル基、または(3)C 2～10アシル基を表し、

$U^{3R}$ は、(1)C 1～10アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アルキルチオ基、およびNR<sup>13R</sup>R<sup>14R</sup>基から選ばれる1～3個の置換基で置

換されていてもよいC 1～8アルキル基、(2)C 1～10アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アルキルチオ基、およびーNR<sup>13R</sup>R<sup>14R</sup>基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいC 2～8アルケニル基、(3)C 1～10アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アルキルチオ基、およびーNR<sup>13R</sup>R<sup>14R</sup>基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいC 2～8アルキニル基、(4)環4<sup>R</sup>基で置換されているC 1～8アルキル基、または(5)環4<sup>R</sup>基を表し、

$R^{13R}$ および $R^{14R}$ は、それぞれ独立して、(1)水素原子、または(2)C 1～10アルキル基を表し、

環1<sup>R</sup>、環2<sup>R</sup>、環3<sup>R</sup>、または環4<sup>R</sup>は、1～5個のR<sup>R</sup>で置換されていてもよ  
く、

R<sup>R</sup>は、(1)C 1～10アルキル基、(2)C 2～10アルケニル基、(3)C 2～1

0 アルキニル基、(4)C 1～10 アルコキシ基、(5)C 1～10 アルキルチオ基、  
 (6)ハロゲン原子、(7)水酸基、(8)ニトロ基、(9)−NR<sup>15R</sup>R<sup>16R</sup>基、(10)C 1  
 ～10 アルコキシ基で置換されたC 1～10 アルキル基、(11)1～3 個のハロ  
 ゲン原子で置換されたC 1～10 アルキル基、(12)1～3 個のハロゲン原子で  
 5 置換されたC 1～10 アルコキシ基で置換されたC 1～10 アルキル基、(13)  
 −NR<sup>15R</sup>R<sup>16R</sup>基で置換されたC 1～10 アルキル基、(14)環5R基、(15)−  
 O−環5R基、(16)環5R基で置換されたC 1～10 アルキル基、(17)環5R基  
 で置換されたC 2～10 アルケニル基、(18)環5R基で置換されたC 2～10  
 10 アルキニル基、(19)環5R基で置換されたC 1～10 アルコキシ基、(20)−O  
 −環5R基で置換されたC 1～10 アルキル基、(21)COOR<sup>17R</sup>基、(22)1～  
 4 個のハロゲン原子で置換されたC 1～10 アルコキシ基、(23)ホルミル基、  
 (24)ヒドロキシ基で置換されたC 1～10 アルキル基、または(25)C 2～10  
 15 アシル基を表し、  
 R<sup>15R</sup>、R<sup>16R</sup>、およびR<sup>17R</sup>は、それぞれ独立して、(1)水素原子、または(2)  
 C 1～10 アルキル基を表し、  
 環5Rは、下記(1)～(9)から選択される1～3 個の置換基で置換されていても  
 よく；  
 (1)C 1～10 アルキル基、(2)C 2～10 アルケニル基、(3)C 2～10 アルキ  
 ニル基、(4)C 1～10 アルコキシ基、(5)C 1～10 アルコキシ基で置換され  
 20 たC 1～10 アルキル基、(6)ハロゲン原子、(7)水酸基、(8)1～3 個のハロゲ  
 シン原子で置換されたC 1～10 アルキル基、(9)1～3 個のハロゲン原子で置  
 換されたC 1～10 アルコキシ基で置換されたC 1～10 アルキル基；  
 環1R、環2R、環3R、環4R、および環5Rは、それぞれ独立して  
 (1)一部または全部が飽和されていてもよいC 3～15 の単環、二環または三  
 25 環式炭素環アリール、または(2)1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子お  
 よび/または1～2 個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部ま

たは全部が飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表す。

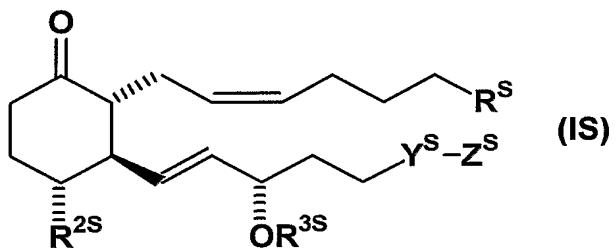
ただし、

- 1)  $E^R$ が $E^{2R}$ を表し、 $E^{2R}$ が $U^{1R}-U^{2R}-U^{3R}$ 基を表し、かつ $U^{1R}$ がC 2
- 5 アルキレン基またはC 2アルケニレン基を表すとき、 $U^{2R}$ は $-CHOH-$ 基を表さず、
- 2)  $U^{3R}$ が少なくともひとつの水酸基によって置換されたC 1～8アルキル基を表すとき、 $U^{1R}-U^{2R}$ はC 2アルキレン基またはC 2アルケニレン基を表さず、
- 10 3)  $A^R$ が $A^{1R}$ を表し、かつ $D^R$ が $D^{1R}$ を表すとき、 $E^R$ は $E^{1R}$ を表さず、
- 4)  $T^R$ が酸素原子を表し、 $X^R$ が $-CH_2-$ 基を表し、 $D^R$ が $D^{1R}$ を表し、 $D^{1R}$ が $COOH$ 基を表し、 $A^R$ が $A^{1R}$ を表し、 $A^{1R}$ が直鎖のC 2～8アルキレン基を表し、 $E^R$ が $E^{2R}$ を表し、 $E^{2R}$ が $U^{1R}-U^{2R}-U^{3R}$ を表し、 $U^{1R}$ がC 1～4アルキレン基を表し、かつ $U^{3R}$ がC 1～8アルキル基を表すとき、 $U^2$
- 15  $R$ は単結合、 $-CH_2-$ 基、 $-NR^{12R}-$ 基、またはカルボニル基を表さず、
- 5)  $T^R$ が酸素原子を表し、 $X^R$ が $-CH_2-$ 基を表し、 $D^R$ が $D^{1R}$ を表し、 $D^{1R}$ が $COOH$ 基を表し、 $A^R$ が $A^{2R}$ を表し、 $G^{1R}$ がC 1～4アルキレン基を表し、 $G^{2R}$ が $-O-$ 基または $-NR^{1R}-$ 基を表し、 $G^{3R}$ が単結合またはC 1～4アルキレン基を表し、 $E^R$ が $E^{2R}$ を表し、 $E^{2R}$ が $U^{1R}-U^{2R}-U^{3R}$ を表し、 $U^{1R}$ がC 1～4アルキレン基を表し、かつ $U^{3R}$ がC 1～8アルキル基を表すとき、 $U^{2R}$ は単結合、 $-CH_2-$ 基、 $-NR^{12R}-$ 基、またはカルボニル基を表さず、
- 20 6)  $T^R$ が酸素原子を表し、 $X^R$ が $-CH_2-$ 基を表し、 $D^R$ が $D^{1R}$ を表し、 $E^R$ が $E^{2R}$ を表し、 $E^{2R}$ が $U^{1R}-U^{2R}-U^{3R}$ を表し、 $U^{1R}$ がC 2アルキレン基またはC 2アルケニレン基を表し、かつ $U^{2R}$ が $-CO-$ 基を表すとき、 $A^R$ が $A^{1R}$ を表さず、

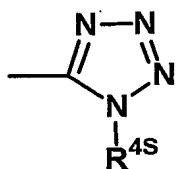
7) 4- [ (2- { (2R)-2- [ (1E, 3S)-3-ヒドロキシオクト-1-エニル]-5-オキソ-ピロリジン-1-イル} エチル) チオ] ブタン酸および4- {2- [ (R)-2- ( (E)-3-ヒドロキシオクト-1-エニル)-5-オキソ-ピロリジン-1-イル]-エチル} -安息5香酸を除く。]

で示される化合物、その塩、そのN-オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が含まれる。

(S) 米国特許出願公開第 2005/0049227 号明細書には、以下の一般式 (I S) で示される化合物が E P<sub>4</sub> アゴニスト作用を有することが記載されている。なお、一般式 (I S) で示される化合物の各基の定義は、米国特許出願公開第 2005/0049227 号明細書に詳細に記載されている。従って、本発明の E P<sub>4</sub> アゴニストとしては、一般式 (I S)



15 [式中、R<sup>S</sup>は、CO<sub>2</sub>R<sup>4S</sup>、CONR<sup>4S</sup><sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OR<sup>4S</sup>、CONR<sup>4S</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4S</sup>、P(O)(OR<sup>4S</sup>)、



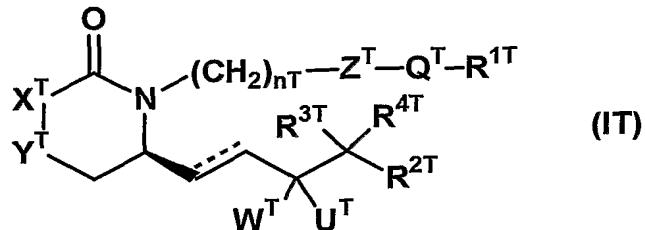
を表し、

R<sup>4S</sup>は、水素原子、フェニル、C 1～6 アルキルを表し、

20 R<sup>1S</sup>およびR<sup>2S</sup>は、それぞれ独立して水素原子、ヒドロキシ、C 1～6 アルキルオキシ、C 1～6 アシリルオキシを表し、

$R^{3s}$ は、水素原子、C 1～6アルキル、C 1～6アシルを表し、  
 $Y^s$ は、単結合、または $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N-$ を表し、  
 $Z^s$ は、C 3～10アルキル、C 3～10シクロアルキル、6～10員の芳香族炭素環、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より選ばれる1  
5 つのヘテロ原子を含む4～10員の芳香族ヘテロ環を表す。]  
で示される化合物、その塩、そのN-オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が含まれる。

(T) 国際公開第 2004/085430 号パンフレットには、以下の一般式 (IT)  
10 で示される化合物が  $EP_4$  アゴニスト作用を有することが記載されている。なお、一般式 (IT) で示される化合物の各基の定義は、国際公開第 2004/085430 号パンフレットに詳細に記載されている。従って、本発明の  $EP_4$  アゴニストとしては、一般式 (IT)



15 [式中、 $Q^T$ は、 $(CH_2)_{mT}$ 、 $(CH_2)_{mT}-C 6 \sim 10$ アリール、 $(CH_2)_{mT}-C 5 \sim 10$ ヘテロ環、 $(CH_2)_{mT}-C 3 \sim 10$ ヘテロ環アルキル、 $(CH_2)_{mT}-C 3 \sim 8$ シクロアルキル、2つのハロゲンで置換されたメチレンを表し、該シクロアルキル、ヘテロ環アルキル、アリール、ヘテロ環は、1～3個の $R_{aT}$ で置換されていてもよく、  
20  $X^T$ および $Y^T$ は、それぞれ独立してメチレン基、酸素原子、 $R^{9T}$ で置換された窒素原子、硫黄原子を表し、ただし、 $X^T$ および $Y^T$ は同時に酸素原子、 $R^{9T}$ で置換された窒素原子、硫黄原子を表さず、  
 $U^T$ は、水素原子、C 1～3アルキルを表し、 $W^T$ がオキソ基を表すときは存

在せず、

W<sup>T</sup>は、水酸基、オキソ基を表し、ただし、W<sup>T</sup>がオキソ基を表すときU<sup>T</sup>は存在せず、

R<sup>1T</sup>は、-(CH<sub>2</sub>)<sub>pT</sub>-ヒドロキシ、-(CH<sub>2</sub>)<sub>pT</sub>-シアノ、-(CH<sub>2</sub>)<sub>pT</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>10T</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>nT</sub>-SO<sub>3</sub>R<sup>6T</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>pT</sub>-CF<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>pT</sub>-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>pT</sub>-CONHSO<sub>2</sub>R<sup>2T</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>pT</sub>-SO<sub>2</sub>NHCOR<sup>2T</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>pT</sub>-PO(OH)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>pT</sub>-CONHPO<sub>2</sub>R<sup>6T</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>pT</sub>-CONHR<sup>8T</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>pT</sub>-C1~4アルコキシ、-(CH<sub>2</sub>)<sub>pT</sub>-シクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>pT</sub>-ヒドロキシメチルケトン、-(CH<sub>2</sub>)<sub>nT</sub>-ヘテロ環を表し、該ヘテロ環は、1~3個のR<sup>aT</sup>で置換されていてもよく、酸性のヒドロキシ基を含んでいてもよく、

R<sup>2T</sup>は、独立してC1~10アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>mT</sub>-C6~10アリール、(CH<sub>2</sub>)<sub>mT</sub>-C5~10ヘテロ環、(CH<sub>2</sub>)<sub>mT</sub>-C3~10ヘテロ環アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>mT</sub>-C3~8シクロアルキル、O-C1~10アルキル、O-C6~10アリール、O-C3~10シクロアルキル、O-C3~10ヘテロ環アルキルを表し、ただし、R<sup>2T</sup>がO-C1~10アルキル、O-C6~10アリール、O-C3~10シクロアルキル、O-C3~10ヘテロ環アルキルを表すとき、R<sup>3T</sup>およびR<sup>4T</sup>はハロゲンを表さず、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロ環アルキル、アリール、ヘテロ環は、1~3個のR<sup>aT</sup>で置換されていてもよく、

R<sup>3T</sup>およびR<sup>4T</sup>は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、C1~6アルキルを表し、R<sup>3T</sup>およびR<sup>4T</sup>は、一緒になって酸素原子、硫黄原子、SO、SO<sub>2</sub>およびR<sup>9T</sup>で置換された窒素原子から選ばれる1~2個のヘテロ原子が含まれていてもよい3~7員の炭素環を形成してもよく、

R<sup>6T</sup>およびR<sup>7T</sup>は、それぞれ独立して水素原子、C1~4アルキルを表し、

$R^8$  は、水素原子、アシル、スルフォニルを表し、

$R^9$  は、水素原子、C 1～6 アルキルを表し、該アルキルは、1～3 個のハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C 1～6 アルコキシ、C 1～6 アシルオキシ、アミノ基で置換されていてもよく、

5  $R^{10}$  は、水素原子、C 1～10 アルキル、C 3～10 シクロアルキル、 $(CH_2)_{pT}-C 6～10$  アリール、 $(CH_2)_{pT}-C 5～10$  ヘテロ環、 $CR^{6T}R^{7T}OC(O)O-C 3～10$  シクロアルキル、 $CR^{6T}R^{7T}OC(O)O-C 1～10$  アルキルを表し、

10  $Z^T$  は、三重結合、酸素原子、硫黄原子、 $(C(R^{bT})_2)_{nT}$ 、 $-CH=CH-$  一を表し、

$R^{bT}$  は、水素原子、C 1～6 アルキル、ハロゲンを表し、

15  $R^{aT}$  は、C 1～6 アルコキシ、C 1～6 アルキル、 $CF_3$ 、ニトロ、アミノ、シアノ、C 1～6 アルキルアミノ、ハロゲンを表し、 $R^{aT}$  はさらに、アリール、ヘテロ環、 $S-C 1～6$  アルキル、 $S-C 6～10$  アリール、 $S-C 5～10$  ヘテロ環、 $CO_2R^{6T}$ 、 $O-C 6～10$  アリール、 $O-C 5～10$  ヘテロ環、 $CH_2O-C 1～6$  アルキル、 $CH_2S-C 1～6$  アルキル、 $CH_2O$  アリール、 $CH_2S$  アリールを表し、

----- は二重結合または一重結合を表し、

$pT$  は、0～3 を表し、

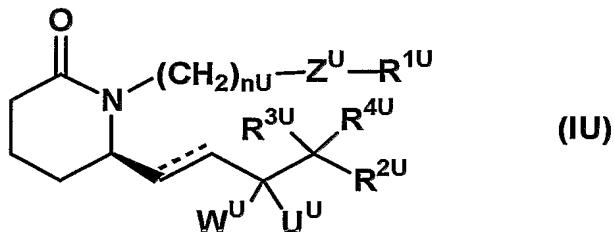
20  $nT$  は、0～4 を表し、

$mT$  は、0～8 を表す。]

で示される化合物、その塩、そのN-オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が含まれる。

25 (U) 国際公開第 2004/085431 号パンフレットには、以下の一般式 (IU) で示される化合物が  $EP_4$  アゴニスト作用を有することが記載されている。な

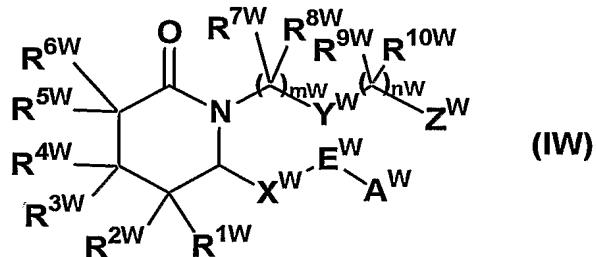
お、一般式(IU)で示される化合物の各基の定義は、国際公開第2004/085431号パンフレットに詳細に記載されている。従って、本発明のEP<sub>4</sub>アゴニストには、一般式(IU)



- 5 [式中、U<sup>U</sup>は、水素原子、C1～3アルキルを表し、W<sup>U</sup>がオキソ基を表すときは存在せず、  
W<sup>U</sup>は、水酸基、オキソ基を表し、ただし、W<sup>U</sup>がオキソ基を表すときU<sup>U</sup>は存在せず、  
Z<sup>U</sup>は、(CH<sub>2</sub>)<sub>nU</sub>、-CH=CH-を表し、
- 10 R<sup>1U</sup>は、(CH<sub>2</sub>)<sub>pU</sub>-ヒドロキシ、(CH<sub>2</sub>)<sub>pU</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>10U</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>nU</sub>ヘテロ環を表し、該ヘテロ環は1～3個のR<sup>aU</sup>で置換されていてもよく、酸性のヒドロキシ基を含んでいてもよく、  
R<sup>2U</sup>は、独立してC1～10アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>mU</sub>-C6～10アリール、(CH<sub>2</sub>)<sub>mU</sub>-C5～10ヘテロ環、(CH<sub>2</sub>)<sub>mU</sub>-C3～10ヘテロ環アル
- 15 キル、(CH<sub>2</sub>)<sub>mU</sub>-C3～8シクロアルキルを表し、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロ環アルキル、アリール、ヘテロ環は、1～3個のR<sup>aU</sup>で置換されていてもよく、  
R<sup>3U</sup>およびR<sup>4U</sup>は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、C1～6アルキルを表し、
- 20 R<sup>6U</sup>は、水素原子、C1～4アルキルを表し、  
R<sup>10U</sup>は、水素原子、C1～10アルキル、C3～10シクロアルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>pU</sub>-C6～10アリール、(CH<sub>2</sub>)<sub>pU</sub>-C5～10ヘテロ環を表し、  
R<sup>aU</sup>は、C1～6アルコキシ、C1～6アルキル、CF<sub>3</sub>、ニトロ、アミノ、

- シアノ、C 1～6アルキルアミノ、ハロゲンを表し、R<sup>aU</sup>は、さらにアリール、ヘテロ環、S—C 1～6アルキル、S—C 6～10アリール、S—C 5～10ヘテロ環、O—C 6～10アリール、O—C 5～10ヘテロ環、CO<sub>2</sub> R<sup>6U</sup>、CH<sub>2</sub>O—C 1～6アルキル、CH<sub>2</sub>S—C 1～6アルキル、CH<sub>2</sub>O—5アリール、CH<sub>2</sub>S—アリールを表し、  
 -----は二重結合または一重結合を表し、  
 pUは、0～3を表し、  
 nUは、0～4を表し、  
 mUは、0～8を表す。]  
 10 で示される化合物、その塩、そのN—オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が含まれる。

(W) 国際公開第 2004/063158 号パンフレットには、以下の一般式 (IW) で示される化合物がEP<sub>4</sub>アゴニスト作用を有することが記載されている。なお、一般式 (IW) で示される化合物の各基の定義は、国際公開第 2004/063158 号パンフレットに詳細に記載されている。従って、本発明のEP<sub>4</sub>アゴニストには、一般式 (IW)



- [式中、mWは、1～4を表し、  
 20 nWは、0～4を表し、  
 A<sup>W</sup>は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリールシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールオキシアルキルを表し、  
 E<sup>W</sup>は、—CHOH—、—C (O) —を表し、]

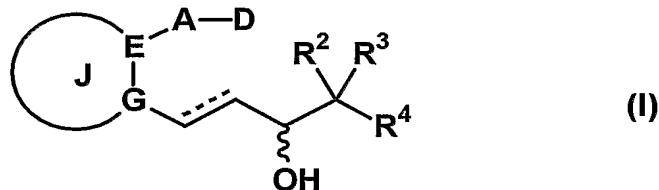
X<sup>W</sup>は、—(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>—、—CH=CH—を表し、

Y<sup>W</sup>は、—CH<sub>2</sub>—、—CH=CH—、アリーレン、ヘテロアリーレン、—O—、—S(O)<sub>pW</sub>—（ここで、pWは0～2を表す。）、—NR<sup>aW</sup>—（ここで、R<sup>aW</sup>は水素原子、アルキルを表す。）を表し、

5 Z<sup>W</sup>は、—CH<sub>2</sub>OH、—CHO、テトラゾール-5-イル、—COOR<sup>bW</sup>（ここで、R<sup>bW</sup>は、水素原子、アルキルを表す。）を表し、  
R<sup>1W</sup>、R<sup>2W</sup>、R<sup>3W</sup>、R<sup>4W</sup>、R<sup>5W</sup>、R<sup>6W</sup>、R<sup>7W</sup>、R<sup>8W</sup>、R<sup>9W</sup>およびR<sup>10W</sup>は、  
それぞれ独立して水素原子、アルキルを表す。】

で示される化合物、その塩、そのN-オキシドもしくはその溶媒和物または  
10 それらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物が  
含まれる。

本発明のEP<sub>4</sub>アゴニストとしては、一般式(I)



[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。] で示される化合物が好ましく、より好ましくは、一般式(I A)～(I W)で示される化合物であり、さらに好ましくは、一般式(I A)、(I B)、(I Q)で示される化合物である。

特に好ましい化合物としては、{(3-[((1R, 2S, 3R)-3-ヒドロキシ-2-{(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メトキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル}-5-オキソシクロペンチル)スルファニル]プロピル}スルファニル)酢酸；4-{[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-{(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メトキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル}-5-オキソシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタン酸；7-((1R, 2R, 3R)-

3-ヒドロキシ-2- { (1E, 3S) -3-ヒドロキシ-4- [3- (メトキシメチル) フェニル] ブター-1-エニル} -5-オキソシクロペンチル) ヘプタン酸； (5Z) -7- { (1R, 2R, 3R) -2- { (1E, 3S) -4- [3- (エトキシメチル) フェニル] -3-ヒドロキシブター-1-エニル} -3-ヒドロキシ-5-オキソシクロペンチル) ヘプター-5-エン酸；

5 (5Z) -7- { (1R, 2R, 3R, 5R) -5-クロロ-2- { (1E, 3S) -4- [3- (エトキシメチル) フェニル] -3-ヒドロキシブター-1-エニル} -3-ヒドロキシシクロペンチル) ヘプター-5-エン酸； 4- [ (2- { (1R, 2R, 3R) -3-ヒドロキシ-2- [ (1E, 3S) -3-ヒドロキシ-4- (4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル) ブター-1-エニル] -5-オキソシクロペンチル} エチル) スルファニル] ブタン酸；

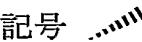
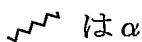
10 メチル 4- { [2- { (1R, 2R, 3R) -3-ヒドロキシ-2- { (1E, 3S) -3-ヒドロキシ-4- [3- (メトキシメチル) フェニル] ブター-1-エニル} -5-オキソシクロペンチル} エチル] スルファニル] ブタノエート； 4- { [2- { (1R, 2R) -2- { (1E, 3S) -3-ヒドロキシ-4- [3- (メトキシメチル) フェニル] ブター-1-エニル} -5-オキソシクロペンチル} エチル] スルファニル} ブタン酸； 4- [ (2- { (2R) -2- { (1E, 3S) -4- (3-クロロフェニル) -3-ヒドロキシブター-1-エニル} -5-オキソピロリジン-1-イル} エチル) 21 スルファニル] ブタン酸； 4- { [2- { (2R) -2- { (1E, 3S) -3-ヒドロキシ-4- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] ブター-1-エニル} -5-オキソピロリジン-1-イル} エチル] スルファニル} ブタン酸； 4- [ (2- { (2R) -2- { (1E, 3S) -4- (4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシブター-1-エニル} -5-オキソピロリジン-1-イル} エチル) 25 スルファニル] ブタン酸； 4- [ (2- { (2R) -2- { (1E, 3S) -3-ヒドロキシ-4- (2-ナフチル) ブター-1

—エニル] —5—オキソピロリジン—1—イル} エチル) スルファニル] ブタ  
5 タン酸；4—[ (2—{(4S)—4—[ (1E, 3S)—4—(4—フル  
オロフェニル) —3—ヒドロキシ—1—ブテニル] —2—オキソ—1, 3—  
10 オキサゾリジン—3—イル} エチル) スルファニル] ブタン酸；2—[ (2  
R)—2—[ (1E, 3S)—3—ヒドロキシ—4—(3—メチル  
フェニル) ブタ—1—エニル] —5—オキソピロリジン—1—イル} エチル)  
15 スルファニル] —1, 3—チアゾール—4—カルボン酸；2—[ (2—{(2  
R)—2—[ (1E, 3S)—3—ヒドロキシオクタ—1—エニル] —5—  
オキソピロリジン—1—イル} エチル) スルファニル] —1, 3—チアゾー  
20 ル—4—カルボン酸；2—{ [2—( (2R)—2—{ (1E, 3S)—4  
—[3—(1—ベンゾフラン—2—イル) フェニル] —3—ヒドロキシブタ  
—1—エニル] —5—オキソピロリジン—1—イル} エチル] スルファニル]  
—1, 3—チアゾール—4—カルボン酸；4—[ (2—{(2R)—2—[ (1  
E, 3S)—3—ヒドロキシオクタ—1—エニル] —5—オキソピロリジン  
25 —1—イル} エチル) スルファニル] ブタン酸；{ [3—( { (1R, 2S,  
3R)—3—ヒドロキシ—2—[ (1E, 3S)—3—ヒドロキシオクタ—  
1—エニル] —5—オキソシクロペンチル} スルファニル) プロピル] スル  
ファニル} 酢酸；および2—[ (2—{(4S)—4—[ (1E, 3S)—  
4—(4—フルオロフェニル) —3—ヒドロキシブタ—1—エニル] —2—  
オキソ—1, 3—オキサゾリジン—3—イル} エチル) スルファニル] —1,  
3—チアゾール—4—カルボン酸から選択される化合物、その塩、そのN—  
オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれ  
らのシクロデキストリン包接化合物であり、最も好ましい化合物としては、  
( {3—[ ( (1R, 2S, 3R)—3—ヒドロキシ—2—{ (1E, 3S)  
—3—ヒドロキシ—4—[3—(メトキシメチル) フェニル] ブタ—1—エ  
ニル] —5—オキソシクロペンチル} スルファニル] プロピル} スルファニ

ル) 酢酸、メチル 4- { [2- ((1R, 2R, 3R) - 3-ヒドロキシ-2- { (1E, 3S) - 3-ヒドロキシ-4- [3- (メトキシメチル) フェニル] ブタ-1-エニル} - 5-オキソシクロペンチル) エチル] スルファニル} ブタノエート、および 4- [ (2- { (2R) - 2- [ (1E, 5S) - 4- (4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシブタ-1-エニル] - 5-オキソピロリジン-1-イル} エチル) スルファニル] ブタン酸から選択される化合物、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物である。

[異性体]

10 本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルオキシ基、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アルキニルオキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基、アシル基およびアシルオキシ基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体 (E体、Z体、シス体、トランス体)、不齊炭素の存在等による異性体 (R体、S体、 $\alpha$ 配置、 $\beta$ 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体 (D体、L体、d体、1体)、クロマトグラフィー分離による極性体 (高極性体、低極性体)、平衡化合物、回転異性体、およびこれららの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号  は紙面の向こう側 (すなわち  $\alpha$ -配置) に結合していることを表わし、 は紙面の手前側 (すなわち  $\beta$ -配置) に結合していることを表わし、 は  $\alpha$ -配置、 $\beta$ -配置またはそれらの任意の比率の混合物であることを表わし、 は、 $\alpha$ -配置と  $\beta$ -配置の任意の比率の混合物であることを表わす。

## [塩および溶媒和物]

一般式（I）で示される化合物は、公知の方法で塩に変換される。塩は、毒性のない、水溶性のものが好ましい。本発明化合物の塩としては、例えば、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム、リチウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩（テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等）、有機アミン（トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩、酸付加物塩（無機酸塩（塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等）、有機酸塩（酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等）等）が挙げられる。

本発明化合物は任意の方法でN-オキシドにすることができる。N-オキシドとは、一般式（I）で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表す。

一般式（I）で示される化合物、その塩またはそのN-オキシド本発明化合物またはその塩は、公知の方法により溶媒和物に変換することもできる。溶媒和物は、毒性のない、水溶性のものが好ましい。本発明化合物の溶媒和物としては、例えば、水、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール等）等の溶媒和物が挙げられる。

## [シクロデキストリン包接化合物]

一般式（I）で示される本発明化合物、その塩、そのN-オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグは、 $\alpha$ -、 $\beta$ -あるいは $\gamma$ -シ

クロデキストリン、あるいはこれらの混合物を用いて、特公昭 50-3362 号、同 52-31404 号または同 61-52146 号明細書記載の方法を用いることによりシクロデキストリン包接化合物に変換することができる。シクロデキストリン包接化合物に変換することにより、安定性が増大し、また水溶性が大きくなるため、薬剤として使用する際好都合である。

#### [プロドラッグ]

本発明化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により一般式 (I) で示される化合物に変換する化合物をいう。本発明化合物のプロドラッグとしては、例えば、本発明化合物がアミノ基を有する場合、アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例えば、本発明化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等）；本発明化合物が水酸基を有する場合、水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、本発明化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイ化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；本発明化合物がカルボキシ基を有する場合、カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、本発明化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシリオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等）；等が挙げられる。これらの化合物はそれら自体公知の方法によって製造する

ことができる。また、本発明化合物のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。また、本発明化合物のプロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻「分子設計」163～198頁に記載されているような、生理的条件で本発明化合物に変化するものであってもよい。

5 さらに、本発明化合物は同位元素（例えば、<sup>3</sup>H、<sup>14</sup>C、<sup>35</sup>S、<sup>125</sup>I等）等で標識されていてもよい。

一般式（I）で示される本発明化合物、その塩、そのN-オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物（以下、一括して本発明化合物と略記することがある。）

10 は、溶解性、吸収性および代謝安定性に優れ、かつ長時間薬理活性（E P<sub>4</sub>アゴニスト活性）が持続し、しかも薬物代謝酵素の阻害が弱く、循環器への作用等の毒性も低い化合物である。これらの性質は医薬品として開発するにあたって要求される最も重要な物理的、化学的、薬学的性質であり、本発明化合物はこれらの条件を満たし、大変優れた医薬品となる可能性を有している  
15 [ザ・メルク・マニュアル・オブ・ダイアグノウシス・アンド・セラピー（第17版）、メルク&Co.出版 (The Merck Manual of Diagnosis and Therapy (17th Ed.), Merck & Co.) 参照]。

本発明化合物が、医薬品として有用であることは、後記する各種実験系、生物学的実施例に記載の方法およびそれらを適宜改良して実施できる方法により評価することができる。また、本発明化合物が動態学的に、例えば、血中半減期の長さ、消化管内安定性、経口吸収性、バイオアベイラビリティ等の点において優れているということは、公知の方法、例えば、「薬物バイオアベイラビリティ（評価と改善の科学）」、現代医療社、1998年7月6日発行に記載の方法等によっても容易に評価することができる。

25 [本発明化合物の製造方法]

本発明化合物は、公知の方法、例えば、国際公開第03/009872号パンフレッ

ト、国際公開第00/003980号パンフレット、欧州特許公開第855389号明細書、  
欧州特許公開第985663号明細書、国際公開第00/015608号パンフレット、国  
際公開第01/149661号パンフレット、国際公開第01/166518号パンフレット、  
国際出願PCT/JP2004/000419号明細書（国際公開第2004/065365号パンフレ  
5 ット）、国際公開第01/24647号パンフレット、国際公開第02/042268号パンフ  
レット、国際公開第03/008377号パンフレット、国際公開第03/035064号パン  
フレット、国際公開第03/053923号パンフレット、国際公開第03/103664号パ  
ンフレットまたは国際公開第03/007941号パンフレット、米国特許出願公開第  
2005/0049227号明細書、国際公開第2004/085430号パンフレット、国際公開  
10 第2004/085431号パンフレットまたは国際公開第2004/063158号パンフレッ  
トに記載された方法か、それに準じた方法で製造することができる。

#### [毒性]

本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために  
十分安全である。

#### 15 [医薬品への適用]

EP<sub>4</sub>アゴニストは、下部尿路系疾患の予防および／または治療薬として有  
用である。特に、膀胱炎および／または尿道炎の予防および／または治療薬  
として有用である。また、EP<sub>4</sub>アゴニストは、下部尿路系疾患の予防および  
／または治療薬として有用であるため、下部尿路系疾患の症状である（1）  
20 頻尿、（2）尿意切迫感、（3）生殖器および／または下部尿路痛（例えば、  
膀胱痛、尿道痛、外陰部痛、膣痛、陰嚢痛、会陰痛、骨盤痛等）および／ま  
たは（4）生殖器および／または下部尿路の不快感等を改善することに有用  
である。

さらに、EP<sub>4</sub>アゴニストは、膀胱容量および／または膀胱コンプライアン  
25 スを改善すること、および膀胱粘膜および／または膀胱上皮細胞を保護およ  
び／または再生促進するので、有用である。

本発明の下部尿路系疾患の予防および／または治療剤であるE P<sub>4</sub>アゴニストは、1) 下部尿路系疾患の治療効果の補完および／または増強、2) 該本発明のE P<sub>4</sub>アゴニストの動態・吸収改善、投与量の低減、および／または3) 該本発明のE P<sub>4</sub>アゴニストの副作用の軽減のために、他の薬物と組み合5わせて、併用剤として投与してもよい。

本発明のE P<sub>4</sub>アゴニストと他の薬物の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合製剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明のE P<sub>4</sub>アゴニストを先に投与し、他の薬物を後に投与してもよいし、他の薬物を先に投与し、本発明のE P<sub>4</sub>アゴニストを後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なっていてもよい。

該他の薬物は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、ポリヌクレオチド(DNA、RNA、遺伝子)、アンチセンス、デコイ、抗体であるか、またはワクチン等であってもよい。他の薬物の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明のE P<sub>4</sub>アゴニストと他の薬物の配合比は、投与対象の年齢および体重、投与方法、投与時間などにより適宜選択することができる。例えば、本発明のE P<sub>4</sub>アゴニスト1質量部に対し、他の薬物を0.01乃至100質量部用いればよい。他の薬物は任意の2種以上を適宜の割合で組み合わせて投与してもよい。また、本発明の下部尿路系疾患の治療効果を補完および／または増強する他の薬物には、下記したメカニズムに基づいて、今までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

他の薬物としては、例えば、ヘパリン製剤、ジメチルスルホキシド製剤、ヒアルロン酸製剤、レジニフェラトキシン製剤、ボツリヌス・トキシン製剤、ペント酸多硫酸ナトリウム製剤、抗うつ薬、抗生物質、鎮痛・抗炎症薬、抗

痙攣薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、その他の尿路系疾患薬（例えば、抗コリン薬、 $\alpha_1$ アゴニスト、 $\alpha_1$ アンタゴニスト、GABAアゴニスト、抗利尿薬、抗男性ホルモン、黄体ホルモン、NK<sub>1</sub>アンタゴニスト、 $\beta_3$ アゴニスト、P2Xアンタゴニスト、カリウムチャネルオープナー、LPA、カプサイシン（レシニフェラトキシン）、ムスカリン（M1、M3）アンタゴニスト、5-HT再取り込み阻害薬、5-HT<sub>1A</sub>アンタゴニスト、AChアンタゴニスト、Caチャネルアンタゴニスト、EP<sub>1</sub>アンタゴニスト、EP<sub>3</sub>アンタゴニスト）等が挙げられる。

抗うつ薬としては、三環系抗うつ薬（例えば、塩酸イミプラミン、塩酸デシプラミン、塩酸クロミプラミン、マレイン酸トリミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、塩酸ロフェプラミン、アモキサピン、塩酸ドスレピン等）、四環式抗うつ薬（例えば、マプロチリン、ミアンセリン等）等が挙げられる。

抗生物質としては、例えば、セフロキシムナトリウム、メロペネム三水和物、硫酸ネチルマイシン、硫酸シソマイシン、セフチブテン、PA-1806、IB-367、トブラマイシン、PA-1420、ドキソルビシン、硫酸アストロマイシン、塩酸セフェタメトピボキシル等が挙げられる。吸入の抗生物質としては、例えば、PA-1806、IB-367、トブラマイシン、PA-1420、ドキソルビシン、硫酸アストロマイシン、塩酸セフェタメトピボキシル等が挙げられる。

抗痙攣薬としては、例えば、カルバマゼピン、フェニトイイン、エトトイイン、メホバルビタール、メタルビタール、プリミドン、トリメタジオン、アセチルフェネトライド、エトスクシミド、バルプロ酸ナトリウム、アセタゾラミド、クロナゼパム、ゾニサミド、ジアゼパム等が挙げられる。

25 鎮痛・抗炎症薬としては、エルゴタミン製剤（例えば、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、酒石酸エルゴタミン等）、オピオイドレセプターアゴニスト

(例えば、硫酸モルヒネ、塩酸モルヒネ、塩酸ペチジン、フェンタニール、ペンタゾシン、塩酸ブプレノルフィン等)、ステロイド薬、非ステロイド系抗炎症薬等が挙げられる。

ステロイド薬としては、例えば、外用ステロイド薬としては、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、ブデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デプロドン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾロン、プロピオン酸ペクロメタゾン、フルドロキシコルチド等が挙げられ、内服用・注射用ステロイド薬としては、例えば、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロン、酢酸トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメサゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸パラメサゾン、ベタメタゾン等が挙げられ、吸入用ステロイド薬としては、例えば、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、トリアムシノロン、S T - 1 2 6 P、シクレソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタ

ゾンフランカルボネート、プラスチロンスルホネート、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレプタネート、メチルプレドニゾロンナトリウムスクシネート等が挙げられる。

非ステロイド系抗炎症薬としては、例えば、サザピリン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合、ジフルニサル、インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズレン、ブフェキサマク、フェルビナク、ジクロフェナク、トルメチンナトリウム、クリノリル、フェンブフェン、ナプロメトン、プログルメタシン、インドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、10 アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム、ナパゲルン軟膏、エピリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモルファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピローニ、ソルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジメトチアジン、シメトリド配合薬、非ピリン系感冒薬等が挙げられる。

抗ヒスタミン薬としては、例えば、フマル酸ケトチフェン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、オキサトミド、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、アステミゾール、エバスチン、塩酸セチリジン、ベポタスチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、デスロラタジン、塩酸オロパタジン、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、モメタゾンフロエート、ミゾラスチン、BP-294、アンドラスト、オーラノフィン、

アクリバスチン等が挙げられる。

- 抗アレルギー薬としては、例えば、アレルゲンエキス、アンレキサノクス、塩酸アゼラスチン、ベシル酸ベポタスチン、塩酸セチリジン、エバスチン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、塩酸フェキソフェナジン、イブジラスト、フマル酸ケトチフェン、ロラタジン、モンテルカストナトリウム、塩酸オロパタジン、オキサトミド、塩酸オザグレル、ペミロラストカリウム、プランルカスト水和物、ラマトロバン、レピリナスト、セラトロダスト、クロモグリク酸ナトリウム、トシル酸スプラタスト、タザノラスト、トラニラスト、ザフィルルカスト等が挙げられる。
- 抗コリン薬としては、例えば、塩酸オキシブチニン、塩化ベタネコール、塩酸プロピベリン、臭化プロパンテリン、臭化メチルベナクチジウム、臭化ブチルスコポラミン、酒石酸トルテロジン、塩化トロスピウム、Z-338、K-112166-04、ONO-8025、ダリフェナシン、YM-905などが挙げられる。
- ムスカリンアンタゴニストとしては、例えば、YM905、ONO-8025などが挙げられる。

$\alpha_1$ アゴニストとしては、例えば、塩酸ミドドリン等が挙げられる。

$\alpha_1$ アンタゴニストとしては、例えば、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシン、ウラピジル、塩酸タムスロシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸プラゾシン、インドラミン、ナフトピジル、塩酸アルフゾシン、A I O - 8 5 0 7 L等が挙げられる。

GABAアゴニストとしては、例えば、ほとんどのマイナートランキライザーの他、バクロフェンやミダゾラム等が挙げられる。

利尿薬としては、例えば、マンニトール、フロセミド、アセタゾラミド、ジクロルフェナミド、メタゾラミド、トリクロルメチアジド、メフルシド、スピロノラクトン、アミノフィリン等が挙げられる。

E P <sub>1</sub>アンタゴニストとしては、例えば、WO98/27053号明細書に記載され

た化合物、EP878465 号明細書に記載された化合物、または WO02/72564 号明細書に記載された化合物等が挙げられる。

EP<sub>3</sub>アンタゴニストとしては、WO02/16311 号明細書に記載された化合物、および WO02/20462 号明細書に記載された化合物等が挙げられる。

5 本発明の EP<sub>4</sub>アゴニスト、または本発明の EP<sub>4</sub>アゴニストと他の薬物の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、0.1 ng から 1 0 0 0 m g の範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.1 ng から 1 0 0 m g の範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日 1 時間から 2 4 時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

本発明の EP<sub>4</sub>アゴニスト、または本発明の EP<sub>4</sub>アゴニストと他の薬物の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

20 経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。また錠剤には舌下錠、口腔内貼付錠、口腔内速崩壊錠などが含まれる。

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポ

リビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(纖維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、安定剤、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、  
5 ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

舌下錠は公知の方法に準じて製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質に賦形剤(ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、コロイダルシリカ、デンプン等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(デンプン、レーヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、纖維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、膨潤剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カーボポール、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、キサンタンガム、グアーガム等)、膨潤補助剤(グルコース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルトース、トレハロース、リン酸塩、クエン酸塩、ケイ酸塩、グリシン、グルタミン酸、アルギニン等)、安定剤、溶解補助剤(ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルタミン酸、アスパラギン酸等)、香味料(オレンジ、ストロベリー、ミント、レモン、バニラ等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、  
10 ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。また、必要に応じて常用される  
15  
20  
25

防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。口腔内貼付錠は公知の方法に準じて調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質に賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、コロイダルシリカ、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（デンプン、L-ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチセルロース、クロスカルメロースナトリウム、纖維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、付着剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カーボポール、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、キサンタンガム、グアガム等）、付着補助剤（グルコース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルトース、トレハロース、リン酸塩、クエン酸塩、ケイ酸塩、グリシン、グルタミン酸、アルギニン等）、安定剤、溶解補助剤（ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルタミン酸、アスパラギン酸等）、香味料（オレンジ、ストロベリー、ミント、レモン、バニラ等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。また、必要に応じて常用される防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。

口腔内速崩壊錠は公知の方法に準じて調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質をそのまま、あるいは原末もしくは造粒原末粒子に適当なコーティング剤（エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アクリル酸メタクリル酸コポリマー等）、可塑剤（ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル等）を用いて被覆を施した活性物質に賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロ

ース、コロイダルシリカ、デンプン等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミニ酸マグネシウム等)、崩壊剤(デンプン、L-ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、纖維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、分散補助剤(グルコース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルトース、トレハロース、リン酸塩、クエン酸塩、ケイ酸塩、グリシン、グルタミン酸、アルギニン等)、安定剤、溶解補助剤(ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルタミン酸、アスパラギン酸等)、香味料(オレンジ、ストロベリー、ミント、レモン、バニラ等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。また、必要に応じて常用される防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。

経口投与のための内服用液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤・乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤(精製水、エタノールまたはそれらの混液等)に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、エアゾル剤および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により調製される。

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、

ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶融させて製造される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチニ酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチニ酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等）、界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させて調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール（エタノール、イソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等）、中和剤（トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等）、界面活性剤（モノステアリン酸ポリエチレングリコール等）、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

- クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融または乳化させて調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール（プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等）、高級アルコール（2-ヘキシルデカノール、セタノール等）、乳化剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。
- 10 湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、潤滑剤（尿素、グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等）、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。
- 15 貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。
- 20 リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を水、アルコール（エタノール、ポリ

エチレングリコール等)、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に  
5 亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤または  
10 吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水または他の適当な媒体に溶解または懸濁させて使用する形態であってもよい。

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。  
15

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応  
20 じて適宜選択して調製される。

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。  
25

溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、  
5 懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

また、膀胱炎の治療のために、膀胱内へ上記した注射剤を注入することもできる。

#### 〔発明の効果〕

15  $\text{EP}_4$ アゴニストは、下部尿路系疾患の予防および／または治療薬として有用である。特に、膀胱炎および／または尿道炎の予防および／または治療薬として有用である。また、 $\text{EP}_4$ アゴニストは、下部尿路系疾患の予防および／または治療薬として有用であるため、下部尿路系疾患の症状である（1）頻尿、（2）尿意切迫感、（3）生殖器および／または下部尿路痛（例えば、膀胱痛、尿道痛、外陰部痛、膣痛、陰嚢痛、会陰痛、骨盤痛等）および／または（4）生殖器および／または下部尿路の不快感等を改善することに有用である。また、 $\text{EP}_1$ および $\text{EP}_3$ アゴニストを膀胱内注入すると、膀胱刺激症状が誘発されることから、特に、選択的な $\text{EP}_4$ アゴニストを用いれば、副作用のない下部尿路系疾患の予防および／または治療剤となり有用である。  
20 また、 $\text{EP}_4$ アゴニストは、膀胱容量および／または膀胱コンプライアンスの改善剤として有用である。

さらに、EP<sub>4</sub>アゴニストは、膀胱粘膜および／または膀胱上皮細胞の保護および／または再生促進剤として有用である。

#### 図面の簡単な説明

5 図1は、膀胱容量に対する化合物1(4-[2-{(2R)-2-[1E, 3S)-4-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタ-1-エニル]-5-オキソピロリジン-1-イル}エチル]スルファニル]ブタン酸)の効果(シクロホスファミド誘発ラット膀胱炎モデル)を示すグラフである。

10 図2は、膀胱コンプライアンスに対する化合物1の効果(シクロホスファミド誘発ラット膀胱炎モデル)を示すグラフである。

図3は、排尿圧に対する化合物1の効果(シクロホスファミド誘発ラット膀胱炎モデル)を示すグラフである。

#### 15 発明を実施するための最良の形態

EP<sub>4</sub>アゴニストが本発明の効果を示すことは、以下の実験によって証明された。なお、本発明は以下に示す実施例に限定されるものではない。

##### 〔生物学的実施例〕

###### 実施例1：シクロホスファミド誘発膀胱炎モデルにおける効果

###### 20 (1) カテーテルの留置

雌性ウイスター(Wistar)系ラット(9週齢前後)の腹腔内に、ペントバルビタールナトリウム(40mg/kg)を注入して麻酔し、下腹部を正中切開後、膀胱頂部を切開した。生理食塩液を満たした膀胱内圧測定用カテーテルを頂部孔より膀胱内に挿入した。カテーテルの他端は、背部皮下で固定した。100mg力価/mLとなるように蒸留水で溶解したビクシリソ500(明治製菓)を、ラット殿部の筋肉内に0.1mL注入し、6日間以上飼育した後

に以下の処置に付した。

(2) シクロホスファミド誘発膀胱炎モデルの作成および被験化合物の投与

シクロホスファミド誘発膀胱炎モデルは、シクロホスファミド(Sigma)を、  
150 mg/kg の用量で単回腹腔内投与することにより作成した。なお、

5 対照群 (Control) には蒸留水を腹腔内投与した。

被験化合物は、シクロホスファミド処置の30分前、およびシクロホスファミド処置の4、20、30、45時間後にそれぞれ各用量で経口投与した。

なお、溶媒群 (以下、Vehicle ということがある。) には被験化合物の媒体である蒸留水を経口投与した。シクロホスファミド処置の48時間後に、以下

10 のシストメトリーを行った。

(3) シストメトリー

ラットを、ジエチルエーテルによる麻酔下、ボールマンケージに収容し、  
予め留置しておいた膀胱内圧測定用カテーテルの先端に三方活栓を連結し、  
その一端を圧トランスデューサーに、もう一端をインフュージョンポンプに  
15 セットした膀胱内注入用シリンジに連結した。圧トランスデューサーからの  
膀胱内圧信号は、ひずみ圧力用アンプレコーダーを用いて記録した。

ラット覚醒後、生理食塩液を 2.85 mL/h の流速で膀胱内に注入し、排  
尿反射のパターンが安定した後、残尿を除去した。その後、再び生理食塩液  
を 2.85 mL/h の流速で膀胱内に注入し、排尿圧と排尿間隔を測定した。

20 膀胱容量は排尿間隔から算出し、また、膀胱コンプライアンスは膀胱容量を  
排尿圧で除することにより算出した。

### [結果]

シクロホスファミド処置によって膀胱容量は減少し、その容量はシクロホスファミド処理を行わなかった Control の約 1/4 となった (図 1)。

25 また、同処置によって膀胱の伸展性を示す膀胱コンプライアンスも顕著に  
低下した (図 2)。

被験化合物として、EP<sub>4</sub>アゴニストである4-[2-{(2R)-2-[  
 5 (1E, 3S)-4-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブター-  
 1-エニル]-5-オキソピロリジン-1-イル}エチル]スルファニル]  
 10 ブタン酸（以下、化合物1と略記することがある。）を300μg/kg経  
 口投与した結果、シクロホスファミドによって誘発される膀胱容量の減少や  
 膀胱コンプライアンスの低下に対し、改善効果を示した（図1、図2）。

なお、排尿圧については、化合物1は、シクロホスファミド処置の有無に  
 関わらず、低下するという結果が得られた（図3）。

さらに、EP<sub>4</sub>アゴニストであるメチル4-[2-{(1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-{(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-  
 15 (メトキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル}-5-オキソシクロペ  
 ンチル}エチル]スルファニル]ブタノエートのα-シクロデキストリン包  
 接化合物（以下、化合物2と略記することがある。）を1000μg/kg  
 経口投与した結果、シクロホスファミドによって誘発される膀胱容量の減少  
 20 や膀胱コンプライアンスの低下に対し、改善効果を示した。

#### 製剤例1：錠剤

4-[2-{(2R)-2-[  
 25 (1E, 3S)-4-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブター-1-エニル]-5-オキソピロリジン-1-イル}エチル]スルファニル]  
 ブタン酸（30mg）のエタノール溶液（100ml）溶液、ステアリン酸マグネシウム（1000mg）、二酸化珪素（200mg）、タルク（100mg）、線維素グリコール酸カルシウム（2000mg）を常法により混合し、乾燥後、微結晶セルロース（50.0g）を加え、全量を100gとし、均一になるまで良く混合した後、常法により打錠し、1錠中に30μgの活性成分を含有する錠剤100錠を得た。

#### 25 製剤例2：注射剤

4-[2-{(2R)-2-[  
 (1E, 3S)-4-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブター-1-エニル]-5-オキソピロリジン-1-イル}エチル]スルファニル]  
 ブタン酸（30mg）のエタノール溶液（100ml）溶液、ステアリン酸マグネシウム（1000mg）、二酸化珪素（200mg）、タルク（100mg）、線維素グリコール酸カルシウム（2000mg）を常法により混合し、乾燥後、微結晶セルロース（50.0g）を加え、全量を100gとし、均一になるまで良く混合した後、常法により打錠し、1錠中に30μgの活性成分を含有する錠剤100錠を得た。

エニル) -3-ヒドロキシブター-1-エニル] -5-オキソピロリジン-1-イル} エチル) スルファニル] ブタン酸 (5 m g) の  $\alpha$ -シクロデキストリン包接化合物 (60 m g) を注射用蒸留水 (3000 m l) に溶解し、溶液をメンブランフィルターで滅菌濾過した後、5 m l 用量の注射用アンプル 5 に 3 m l ずつ注入して、1 アンプル中に、5  $\mu$  g の活性成分を含有する注射剤 (1000 アンプル) を得た。

### 産業上の利用可能性

E P<sub>4</sub>アゴニストは以下の点で医薬品として有用である。例えば、E P<sub>4</sub>アゴニストは、下部尿路系疾患の予防および／または治療薬として有用である。特に、膀胱炎および／または尿道炎の予防および／または治療薬として有用である。また、E P<sub>4</sub>アゴニストは、下部尿路系疾患の予防および／または治療薬として有用であるため、下部尿路系疾患の症状である（1）頻尿、（2）尿意切迫感、（3）生殖器および／または下部尿路痛（例えば、膀胱痛、尿道痛、外陰部痛、膣痛、陰嚢痛、会陰痛、骨盤痛等）および／または（4）生殖器および／または下部尿路の不快感等を改善することに有用である。

また、E P<sub>4</sub>アゴニストは、膀胱容量および／または膀胱コンプライアンスの改善剤として有用である。

さらに、E P<sub>4</sub>アゴニストは、膀胱粘膜および／または膀胱上皮細胞の保護 20 および／または再生促進剤として有用である。

## 請求の範囲

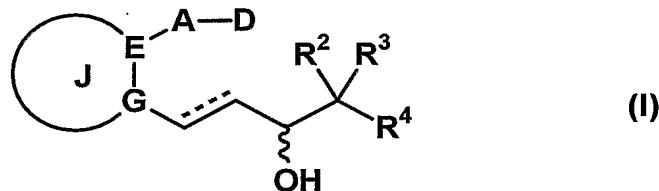
1. EP<sub>4</sub>アゴニストを含有してなる下部尿路系疾患の予防および／または治療剤。  
5
2. 下部尿路系疾患が下部尿路の炎症である請求の範囲1記載の予防および／または治療剤。  
10
3. 下部尿路系疾患が膀胱炎および／または尿道炎である請求の範囲2記載の予防および／または治療剤。  
15
4. 膀胱炎が間質性膀胱炎である請求の範囲3記載の予防および／または治療剤。  
5. (1)頻尿、(2)尿意切迫感、(3)血尿および(4)生殖器および／または下部尿路の痛みおよび／または不快感からなる群から選択される1以上の症状を改善することを特徴とする請求の範囲1記載の予防および／または治療剤。  
20
6. 生殖器および／または下部尿路の痛みが膀胱痛、尿道痛、外陰部痛、膣痛、陰嚢痛、会陰痛、骨盤痛である請求の範囲5記載の予防および／または治療剤。  
25
7. 下部尿路系疾患が膀胱の刺激、膀胱の炎症および膀胱の線維化からなる群から選択される1以上から引き起こされる疾患である請求の範囲1記載の予防および／または治療剤。

8.  $\text{EP}_4$ アゴニストを含有してなる膀胱コンプライアンスおよび／または膀胱容量の改善剤。

9.  $\text{EP}_4$ アゴニストを含有してなる膀胱粘膜および／または膀胱上皮細胞  
5 の保護および／または再生促進剤。

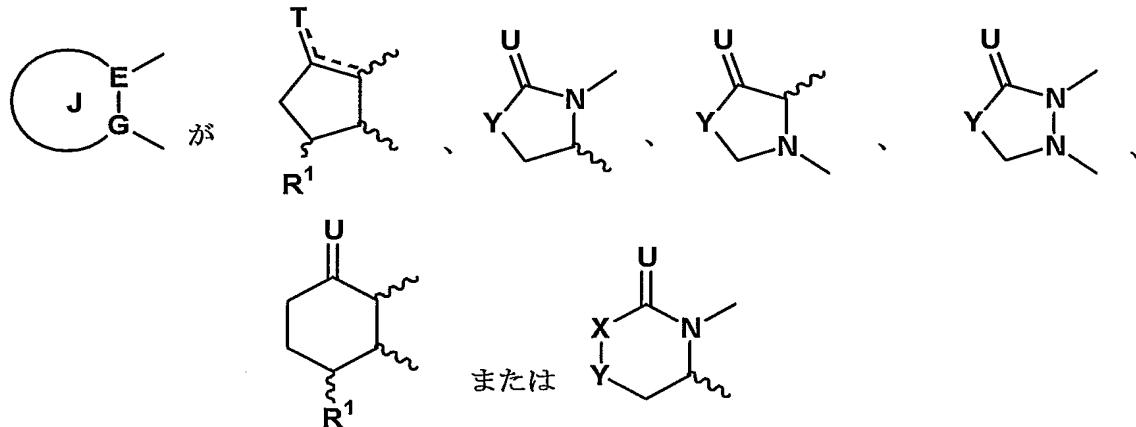
10.  $\text{EP}_4$ アゴニストとヘパリン製剤、ジメチルスルホキシド製剤、ヒアルロン酸製剤、レジニフェラトキシン製剤、ボツリヌス・トキシン製剤、ペント酸多硫酸ナトリウム製剤、抗うつ薬、抗生物質、鎮痛・抗炎症薬、抗癌  
10 療薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、 $\text{EP}_1$ アンタゴニストおよび $\text{EP}_3$ アンタゴニストから選択される1種以上の薬と組み合わせてなる請求の範囲  
1、8または9記載の剤。

11.  $\text{EP}_4$ アゴニストが、一般式 (I)



15

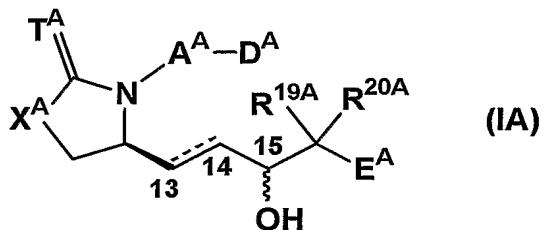
[式中、



(基中、Tは酸素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいアシ

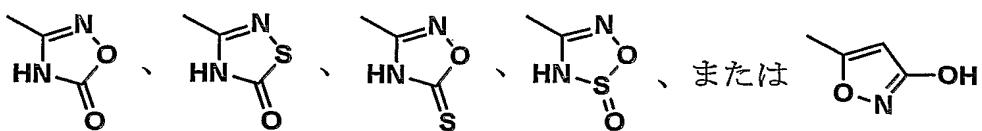
ルオキシ基を表し、R<sup>1</sup>は水素原子、水酸基、C 1～6 アルキルオキシ基またはC 1～6 アシルオキシ基を表し、Uは酸素原子または硫黄原子を表し、XおよびYはそれぞれ独立してメチレン基、酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を表すが、XおよびYは同時に酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を表さない。) を表し、Aは置換基を有していてもよい主鎖の原子数1～8のスペーサーを表し、Dは保護されていてもよい酸性基を表し、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ独立して、置換基を有していてもよいアルキル基またはハロゲン原子を表し、R<sup>4</sup>は置換基を有していてもよい環状基または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を表し、/ は一重結合または二重結合を表すが、同時に連続して二重結合を表さず、~ は $\alpha$ ー配置または $\beta$ ー配置またはそれらの任意の割合の混合物を表す。] で示される化合物、その塩、そのNーオキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物である請求の範囲1、8または9記載の剤。

15

12. E P<sub>4</sub>アゴニストが、一般式 (IA)

[式中、/ は(1)一重結合または(2)二重結合を表し、R<sup>19A</sup>およびR<sup>20A</sup>はそれぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C 1～10 アルキル基、または(3)ハロゲン原子を表し、T<sup>A</sup>は(1)酸素原子または(2)硫黄原子を表し、X<sup>A</sup>は(1)ーCH<sub>2</sub>ー基、(2)ーOー基、または(3)ーSー基を表し、A<sup>A</sup>はA<sup>1A</sup>またはA<sup>2A</sup>を表し、A<sup>1A</sup>は(1)1～2個のC 1～4 アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～8 アルキレン基、(2)1～2個のC 1～4 アルキル基で置換されていてもよ

い直鎖のC 2～8アルケニレン基、または(3)1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～8アルキニレン基を表し、A<sup>2A</sup>は—G<sup>1A</sup>—G<sup>2A</sup>—G<sup>3A</sup>—基を表し、G<sup>1A</sup>は(1)1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 1～4アルキレン基、(2)1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～4アルケニレン基、または(3)1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～4アルキニレン基を表し、G<sup>2A</sup>は(1)—Y<sup>A</sup>—基、(2)—(ring 1<sup>A</sup>)—基、(3)—Y<sup>A</sup>—(ring 1<sup>A</sup>)—基、(4)—(ring 1<sup>A</sup>)—Y<sup>A</sup>—基、または(5)—Y<sup>A</sup>—(C 1～4アルキレン)—(ring 1<sup>A</sup>)—基を表し、Y<sup>A</sup>は(1)—S—基、(2)—SO—基、(3)—SO<sub>2</sub>—基、(4)—O—基、または(5)—NR<sup>1A</sup>—基を表し、R<sup>1A</sup>は(1)水素原子、(2)C 1～10アルキル基、または(3)C 2～10アシル基を表し、G<sup>3A</sup>は(1)単結合、(2)1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 1～4アルキレン基、(3)1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～4アルケニレン基、または(4)1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～4アルキニレン基を表し、D<sup>A</sup>はD<sup>1A</sup>またはD<sup>2A</sup>を表し、D<sup>1A</sup>は(1)—COOH基、(2)—COO基、(3)テトラゾール—5—イル基、または(4)CONR<sup>3A</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4A</sup>基を表し、R<sup>2A</sup>は(1)C 1～10アルキル基、(2)フェニル基、(3)フェニル基で置換されたC 1～10アルキル基、または(4)ビフェニル基を表し、R<sup>3A</sup>は(1)水素原子または(2)C 1～10アルキル基を表し、R<sup>4A</sup>は(1)C 1～10アルキル基または(2)フェニル基を表し、D<sup>2A</sup>は(1)—CH<sub>2</sub>OH基、(2)—CH<sub>2</sub>OR<sup>5A</sup>基、(3)水酸基、(4)—OR<sup>5A</sup>基、(5)ホルミル基、(6)—CONR<sup>6A</sup>R<sup>7A</sup>基、(7)—CONR<sup>6A</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8A</sup>基、(8)—CO—(NH—アミノ酸残基—CO)<sub>mA</sub>—OH基、(9)—O—(CO—アミノ酸残基—NH)<sub>mA</sub>—H基、(10)—COOR<sup>9A</sup>基、(11)—OCO—R<sup>10A</sup>基、(12)—COO—Z<sup>1A</sup>—Z<sup>2A</sup>—Z<sup>3A</sup>基、(13)



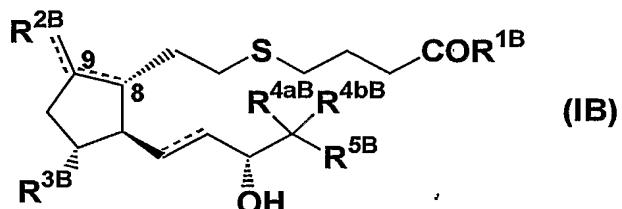
を表し、 $R^{5A}$ はC 1～10アルキル基を表し、 $R^{6A}$ および $R^{7A}$ はそれぞれ独立して、(1)水素原子または(2)C 1～10アルキル基を表し、 $R^{8A}$ はフェニル基で置換されたC 1～10アルキル基を表し、 $R^{9A}$ は(1)1～3個のC 1～10アルキル基、C 1～10アルコキシ基またはハロゲン原子で置換されてもよいビフェニル基で置換されたC 1～10アルキル基、または(2)1～3個のC 1～10アルキル基、C 1～10アルコキシ基またはハロゲン原子で置換されたビフェニル基を表し、 $R^{10A}$ は(1)フェニル基または(2)C 1～10アルキル基を表し、 $mA$ は1または2を表し、 $Z^{1A}$ は(1)C 1～15アルキレン基、(2)C 2～15アルケニレン基、または(3)C 2～15アルキニレン基を表し、 $Z^{2A}$ は(1)-CO-基、(2)-OCO-基、(3)-COO-基、(4)-CONR<sup>11A</sup>-基、(5)-NR<sup>12A</sup>CO-基、(6)-O-基、(7)-S-基、(8)-SO-基、(9)-SO<sub>2</sub>-基、(10)-NR<sup>13A</sup>-基、(11)-NR<sup>14A</sup>CONR<sup>15A</sup>-基、(12)-NR<sup>16A</sup>COO-基、(13)-OCONR<sup>17A</sup>-基、または(14)-OCOO-基を表し、 $Z^{3A}$ は(1)水素原子、(2)C 1～15アルキル基、(3)C 2～15アルケニル基、(4)C 2～15アルキニル基、(5)ring<sup>2A</sup>、または(6)C 1～10アルコキシ基、C 1～10アルキルチオ基、C 1～10アルキル-NR<sup>18A</sup>-基、またはring<sup>2A</sup>で置換されたC 1～10アルキル基を表し、 $R^{11A}$ 、 $R^{12A}$ 、 $R^{13A}$ 、 $R^{14A}$ 、 $R^{15A}$ 、 $R^{16A}$ 、 $R^{17A}$ および $R^{18A}$ はそれぞれ独立して、(1)水素原子または(2)C 1～15アルキル基を表し、 $R^{11A}$ と $Z^{3A}$ 基はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、5～7員の单環式飽和ヘテロ環を表してもよく、該ヘテロ環はさらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1個のヘテロ原子を含んでもよく、 $E^A$ は $E^{1A}$ または $E^{2A}$ を表し、 $E^{1A}$ は(1)C 3～7シクロアルキル基、または(2)ring<sup>3A</sup>を表し、 $E^{2A}$ は(1)C 3～7シクロアルキル基、(2)ring<sup>4A</sup>、または(3)ring<sup>5A</sup>を表す。

ing 5<sup>A</sup>を表し、ring 1<sup>A</sup>、およびring 5<sup>A</sup>は、1～3個のR<sup>21A</sup>および/またはR<sup>22A</sup>で置換されてもよく、ring 3<sup>A</sup>は1～2個のR<sup>21A</sup>で置換されてもよく、E<sup>2A</sup>によって表されるC3～7シクロアルキル基は、必ず1個のR<sup>21A</sup>またはR<sup>22A</sup>で置換されており、さらに1～2個のR<sup>21A</sup>および/またはR<sup>22A</sup>で置換されてもよく、ring 4<sup>A</sup>は必ず1個のR<sup>22A</sup>で置換されており、さらに1～2個のR<sup>21A</sup>および/またはR<sup>22A</sup>で置換されてもよく、R<sup>11A</sup>とZ<sup>3A</sup>基が結合している窒素原子と一緒にになって表すヘテロ環、またはring 2<sup>A</sup>はR<sup>23A</sup>で置換されてもよく、R<sup>21A</sup>は(1)C1～10アルキル基、(2)C1～10アルコキシ基、(3)ハロゲン原子、(4)ニトロ基、(5)1～10個のハロゲン原子で置換されたC1～10アルキル基、または(6)フェニル基を表し、R<sup>22A</sup>は(1)C2～10アルケニル基、(2)C2～10アルキニル基、(3)C1～10アルキルチオ基、(4)水酸基、(5)-NR<sup>24A</sup>R<sup>25A</sup>基、(6)C1～10アルコキシ基で置換されたC1～10アルキル基、(7)1～3個のハロゲン原子で置換されたC1～10アルコキシ基で置換されたC1～10アルキル基、(8)-NR<sup>24A</sup>R<sup>25A</sup>基で置換されたC1～10アルキル基、(9)ring 6<sup>A</sup>、(10)-O-ring 7<sup>A</sup>、(11)ring 7<sup>A</sup>で置換されたC1～10アルキル基、(12)ring 7<sup>A</sup>で置換されたC2～10アルケニル基、(13)ring 7<sup>A</sup>で置換されたC2～10アルキニル基、(14)ring 7<sup>A</sup>で置換されたC1～10アルコキシ基、(15)-O-ring 7<sup>A</sup>で置換されたC1～10アルキル基、(16)-COOR<sup>26A</sup>基、または(17)1～3個のハロゲン原子で置換されたC1～10アルコキシ基を表し、R<sup>24A</sup>、R<sup>25A</sup>およびR<sup>26A</sup>はそれぞれ独立して、(1)水素原子または(2)C1～10アルキル基を表し、R<sup>23A</sup>は(1)C1～15アルキル基、(2)C2～15アルケニル基、(3)C2～15アルキニル基、または(4)C1～10アルコキシ基、C1～10アルキルチオ基またはC1～10アルキル-NR<sup>27A</sup>-基で置換されたC1～10アルキル基を表し、R<sup>27A</sup>は(1)水素原子または(2)C1～10アルキル基を表し、ring 1<sup>A</sup>、ring

ing 2<sup>A</sup>、ring 5<sup>A</sup>、ring 6<sup>A</sup>、およびring 7<sup>A</sup>は(1)一部または全部が飽和されていてもよいC 3～15の単環、二環または三環式炭素環アリール、または(2)酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表し、ring 3<sup>A</sup>およびring 4<sup>A</sup>は、(1)チエニル基、(2)フェニル基、または(3)フリル基を表し、ring 6<sup>A</sup>、およびring 7<sup>A</sup>は1～3個のR<sup>28A</sup>で置換されてもよく、R<sup>28A</sup>は、(1)C 1～10アルキル基、(2)C 2～10アルケニル基、(3)C 2～10アルキニル基、(4)C 1～10アルコキシ基、(5)C 1～10アルコキシ基で置換されたC 1～10アルキル基、(6)ハロゲン原子、(7)水酸基、(8)1～3個のハロゲン原子で置換されたC 1～10アルキル基、または(9)1～3個のハロゲン原子で置換されたC 1～10アルコキシ基で置換されたC 1～10アルキル基を表す。

ただし、(1)T<sup>A</sup>が酸素原子であり、かつX<sup>A</sup>が—CH<sub>2</sub>—基であり、かつA<sup>A</sup>がA<sup>1A</sup>を表し、かつD<sup>A</sup>がD<sup>1A</sup>を表すとき、E<sup>A</sup>はE<sup>2A</sup>を表し、(2)ring 5<sup>A</sup>はC 3～7シクロアルキル基、フェニル基、チエニル基、またはフリル基を表さず、(3)ring 6<sup>A</sup>がフェニル基を表すとき、フェニル基は少なくとも1個のR<sup>28A</sup>で置換されているものとする。]で示される化合物、その塩、そのN-オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物である請求の範囲1、8または9記載の剤。

### 13. EP<sub>4</sub>アゴニストが、一般式 (IB)



[式中、 $R^{1B}$ はヒドロキシ、C 1～6アルキルオキシ、または $NR^{6B}R^{7B}$ 基  
 (基中、 $R^{6B}$ および $R^{7B}$ は独立して、水素原子またはC 1～4アルキルを表す。) を表し、 $R^{2B}$ は酸素原子、ハロゲン原子または $O-COR^{8B}$ 基 (基中、 $R^{8B}$ はC 1～4アルキル、フェニルまたはフェニル (C 1～4アルキル) を表す。) を表し、 $R^{3B}$ は水素原子またはヒドロキシを表し、 $R^{4aB}$ および $R^{4bB}$ はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～4アルキルを表し、 $R^{5B}$ は以下の基で置換されているフェニル基を表す：

i) 1～3個の(a)C 1～4アルキルオキシーC 1～4アルキル、(b)C 2～4アルケニルオキシーC 1～4アルキル、(c)C 2～4アルキニルオキシーC 1～4アルキル、(d)C 3～7シクロアルキルオキシーC 1～4アルキル、(e)C 3～7シクロアルキル (C 1～4アルキルオキシ) -C 1～4アルキル、(f)フェニルオキシーC 1～4アルキル、(g)フェニル-C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキル、(h)C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキル、(i)C 2～4アルケニルチオ-C 1～4アルキル、(j)C 2～4アルキニルチオ-C 1～4アルキル、(k)C 3～7シクロアルキルチオ-C 1～4アルキル、(l)C 3～7シクロアルキル (C 1～4アルキルチオ) -C 1～4アルキル、(m)フェニルチオ-C 1～4アルキル、または(n)フェニル-C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキル、

ii) (a)C 1～4アルキルオキシーC 1～4アルキルおよびC 1～4アルキル、(b)C 1～4アルキルオキシー-C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキルオキシ、(c)C 1～4アルキルオキシー-C 1～4アルキルおよびヒドロキシ、(d)C 1～4アルキルオキシー-C 1～4アルキルおよびハロゲン、(e)C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキル、(f)C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキルオキシ、(g)C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよびヒドロキシ、または(h)C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよびハロゲン原子、

iii) (a)ハロアルキル、または(b)ヒドロキシ-C 1～4アルキル、または、

iv) C 1～4アルキルおよびヒドロキシ；

~~斜線~~ は、一重結合または二重結合を表すが、連続した二重結合を表さない。

ただし、R<sup>2B</sup>がO—C OR<sup>8B</sup>基である場合、8—9位は二重結合を表す。]

5 で示される化合物、その塩、そのN-オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物である請求の範囲1、8または9記載の剤。

14. EP<sub>4</sub>アゴニストが ( {3—[ ( (1R, 2S, 3R) —3—ヒドロ

10 キシ—2— { (1E, 3S) —3—ヒドロキシ—4— [3— (メトキシメチル) フェニル] ブタ—1—エニル} —5—オキソシクロペンチル) スルファニル] プロピル} スルファニル) 酢酸；4— { [2— ( (1R, 2R, 3R) —3—ヒドロキシ—2— { (1E, 3S) —3—ヒドロキシ—4— [3— (メ

トキシメチル) フェニル] ブタ—1—エニル} —5—オキソシクロペンチル)

15 エチル] スルファニル} ブタン酸；7— ( (1R, 2R, 3R) —3—ヒドロキシ—2— { (1E, 3S) —3—ヒドロキシ—4— [3— (メトキシメチル) フェニル] ブタ—1—エニル} —5—オキソシクロペンチル) ヘプタ

ン酸； (5Z) —7— ( (1R, 2R, 3R) —2— { (1E, 3S) —4

— [3— (エトキシメチル) フェニル] —3—ヒドロキシブタ—1—エニル}

20 —3—ヒドロキシ—5—オキソシクロペンチル) ヘプタ—5—エン酸； (5Z) —7— ( (1R, 2R, 3R, 5R) —5—クロロ—2— { (1E, 3

S) —4— [3— (エトキシメチル) フェニル] —3—ヒドロキシブタ—1

—エニル} —3—ヒドロキシシクロペンチル) ヘプタ—5—エン酸；4— [ (2

— { (1R, 2R, 3R) —3—ヒドロキシ—2— [ (1E, 3S) —3—

25 ヒドロキシ—4— (4—ヒドロキシ—3—メチルフェニル) ブタ—1—エニ

ル] —5—オキソシクロペンチル} エチル) スルファニル] ブタン酸；メチ

ル 4- { [2- ((1R, 2R, 3R) - 3-ヒドロキシ-2- { (1E, 3S) - 3-ヒドロキシ-4- [3- (メトキシメチル) フェニル] ブター-1-エニル} - 5-オキソシクロペンチル) エチル] スルファニル} ブタノエート； 4- { [2- ((1R, 2R) - 2- { (1E, 3S) - 3-ヒドロキシ-4- [3- (メトキシメチル) フェニル] ブター-1-エニル} - 5-オキソシクロペンチル) エチル] スルファニル} ブタン酸； 4- [ (2- { (2R) - 2- [ (1E, 3S) - 4- (3-クロロフェニル) - 3-ヒドロキシブター-1-エニル] - 5-オキソピロリジン-1-イル} エチル) スルファニル] ブタン酸； 4- { [2- ((2R) - 2- { (1E, 3S) - 3-ヒドロキシ-4- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] ブター-1-エニル} - 5-オキソピロリジン-1-イル} エチル] スルファニル} ブタン酸； 4- [ (2- { (2R) - 2- [ (1E, 3S) - 3-ヒドロキシ-4- (2-ナフチル) ブター-1-エニル] - 5-オキソピロリジン-1-イル} エチル) スルファニル] ブタン酸； 4- [ (2- { (4S) - 4- [ (1E, 3S) - 4- (4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1-ブテニル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル} エチル) スルファニル] ブタン酸； 2- [ (2- { (2R) - 2- [ (1E, 3S) - 3-ヒドロキシ-4- (3-メチルフェニル) ブター-1-エニル] - 5-オキソピロリジン-1-イル} エチル) スルファニル] - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸； 2- [ (2- { (2R) - 2- [ (1E, 3S) - 3-ヒドロキシオクター-1-エニル] - 5-オキソピロリジン-1-イル} エチル) スルファニル] - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸； 2- { [2- ((2R) - 2- { (1E, 3S) - 4- [3- (1-ベンゾフラン-2-イル) フェニル] - 3-ヒドロキシブタ

- 1—エニル}—5—オキソピロリジン—1—イル)エチル]スルファニル}—1,3—チアゾール—4—カルボン酸;4—[ (2—{(2R)—2—[(1E,3S)—3—ヒドロキシオクタ—1—エニル]—5—オキソピロリジン—1—イル}エチル)スルファニル]ブタン酸;{ [3—({(1R,2S,5R)—3—ヒドロキシ—2—[(1E,3S)—3—ヒドロキシオクタ—1—エニル]—5—オキソシクロヘンチル}スルファニル)プロピル]スルファニル}酢酸;および2—[ (2—{(4S)—4—[(1E,3S)—4—(4—フルオロフェニル)—3—ヒドロキシブタ—1—エニル]—2—オキソ—1,3—オキサゾリジン—3—イル}エチル)スルファニル]—1,10 3—チアゾール—4—カルボン酸からなる群から選択される化合物、その塩、そのN—オキシドもしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、あるいはそれらのシクロデキストリン包接化合物である請求の範囲1、8または9記載の剤。
- 15 15. EP<sub>4</sub>アゴニストの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする下部尿路系疾患の予防および/または治療方法。
16. EP<sub>4</sub>アゴニストの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする膀胱コンプライアンスおよび/または膀胱容量の改善方法。
- 20 17. EP<sub>4</sub>アゴニストの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする膀胱粘膜および/または膀胱上皮細胞の保護および/または再生促進方法。
18. 下部尿路系疾患の予防および/または治療剤を製造するためのEP<sub>4</sub>アゴニストの使用。

19. 膀胱コンプライアンスおよび／または膀胱容量の改善剤を製造するためのEP<sub>4</sub>アゴニストの使用。

20. 膀胱粘膜および／または膀胱上皮細胞の保護および／または再生促進剤を製造するためのEP<sub>4</sub>アゴニストの使用。  
5

図 1

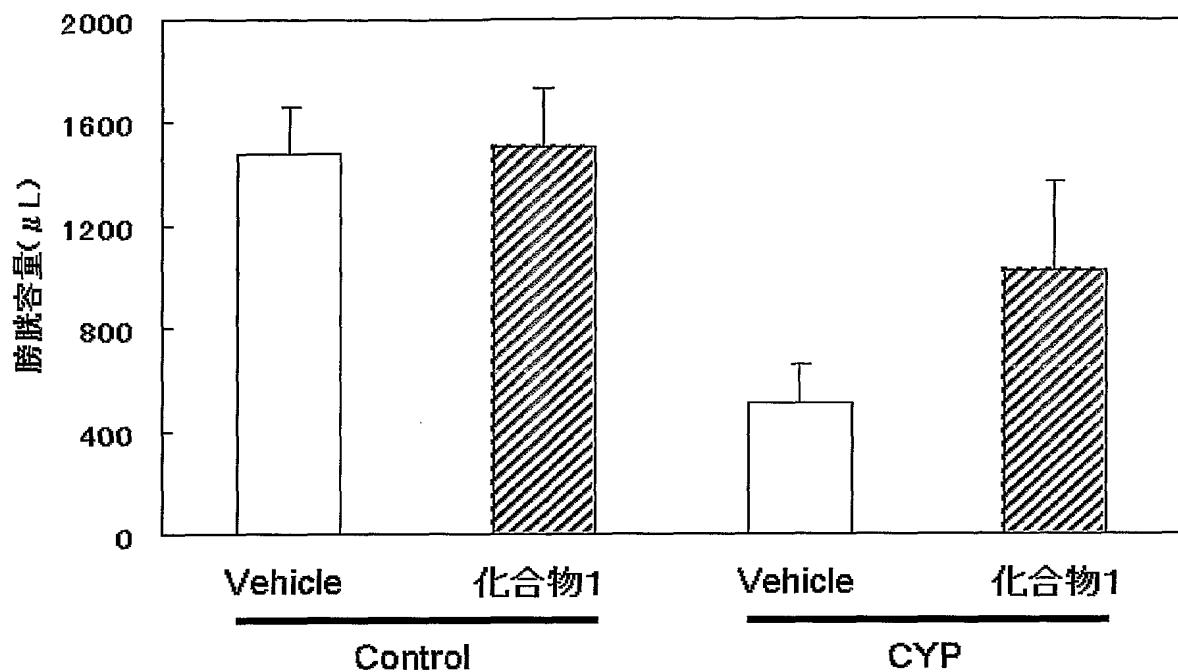


図 2

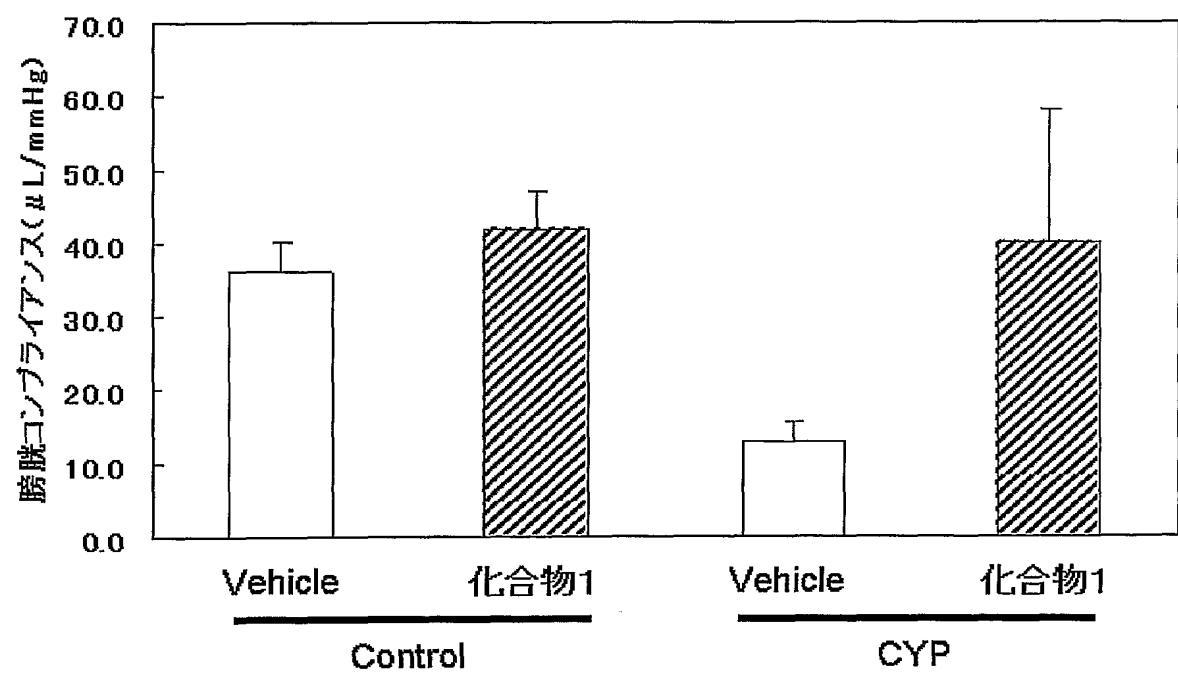
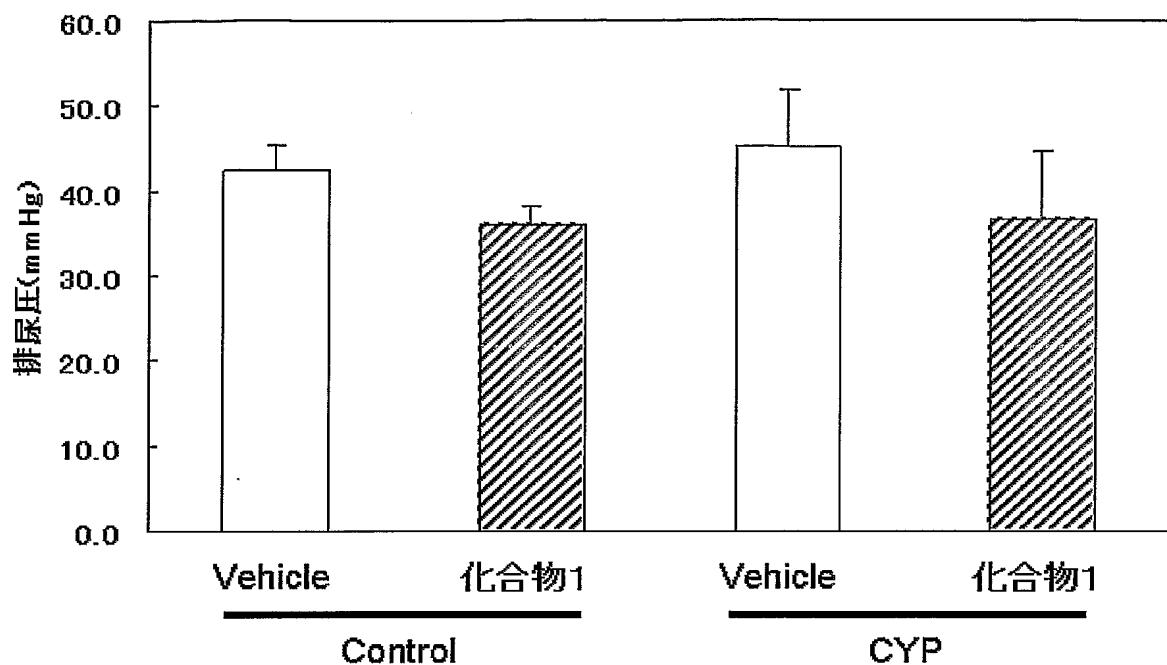


図 3



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2005/014875

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
**Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 31/5575, 31/559, 45/06, 47/40, A61P13/10, 43/00**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

**Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 31/5575, 31/559, 45/06, 47/40, A61P13/10, 43/00**

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
**CAPLUS/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE/REGISTRY (STN)**

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2003/043655 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 30 May, 2003 (30.05.03), Full text; particularly, page 30, lines 10 to 13 & AU 2002354056 A1 & EP 1447096 A1 & JP 2003-545334 A	1-14, 18-20
A	WO 2002/16311 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 28 February, 2002 (28.02.02), Page 2, line 6 to page 3, line 3; particularly, page 2, lines 10, 11 & AU 200178771 A & EP 1312601 A1 & JP 2002-521187 A & US 2003/216381 A1 & US 2004/235825 A1 & US 6835752 B2 & US 2005/026908 A1	1-14, 18-20

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
**20 September, 2005 (20.09.05)**

Date of mailing of the international search report  
**04 October, 2005 (04.10.05)**

Name and mailing address of the ISA/  
**Japanese Patent Office**

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/014875

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 2003/016254 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.),  27 February, 2003 (27.02.03),  Page 2, line 4 to page 3, line 7; particularly,  page 2, lines 9, 10  &amp; EP 1431267 A1 &amp; KR 2004022238 A  &amp; AU 2002323916 A1 &amp; BR 200211810 A  &amp; JP 2003-521183 A &amp; NO 200400564 A  &amp; CN 1551866 A</p>	1-14, 18-20
A	<p>WO 2000/03980 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.),  27 January, 2000 (27.01.00),  Full text  &amp; AU 9946518 A &amp; JP 2001-089444 A  &amp; EP 1097922 A1 &amp; NO 200100213 A  &amp; BR 9912813 A &amp; JP 3174563 B2  &amp; JP 2000-560089 A &amp; KR 2001053386 A  &amp; CN 1312796 A &amp; US 6462081 B1  &amp; NZ 509293 A &amp; AU 763668 B  &amp; EP 1097922 B1</p>	1-14, 18-20
A	<p>WO 2003/009872 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.),  06 February, 2003 (06.02.03),  Full text  &amp; EP 1417975 A1 &amp; KR 2004015822 A  &amp; BR 200211364 A &amp; AU 2002318759 A1  &amp; NO 200400331 A &amp; JP 2003-515264 A  &amp; US 2005/020686 A1</p>	1-14, 18-20

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No. PCT/JP2005/014875
--

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 15 - 17  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 15 to 17 pertain to methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT (continued to extra sheet)
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2005/014875

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet(2)

and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

**Subject of search**

Claims 1 to 14 and 18 to 20 of the present case relate to a preventive/remedy for lower urinary tract diseases comprising as the active ingredient a compound defined by a desired property "an EP<sub>4</sub> agonist". Although the above claims involve a large number of compounds having such a property, it appears that only a small part of the claimed compounds are disclosed in the meaning within PCT Article 5 and thus these claims are not supported by the disclosure in the description in the meaning within PCT Article 6.

Although the common technical knowledge at the point of the application is taken into consideration, the scope of the compounds having the property as "an EP<sub>4</sub> agonist" cannot be specified. Thus, claims 1 to 10 and 18 to 20 do not comply with the requirement of clearness in the meaning within PCT Article 6 too.

Such being the case, the search was made on the parts that are supported by the description and disclosed therein, i.e., the cases wherein the "EP<sub>4</sub> agonist" is the compound 1 or 2 as given in the description of the present case as well as similar thereto.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2005/014875

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K45/00, 31/5575, 31/559, 45/06, 47/40, A61P13/10, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K45/00, 31/5575, 31/559, 45/06, 47/40, A61P13/10, 43/00

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

## 国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CPLUS/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE/REGISTRY(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 2003/043655 A1 (小野薬品工業株式会社) 2003.05.30, 全文、特に第30頁第10-13行参照 & AU 2002354056 A1 & EP 1447096 A1 & JP 2003-545334 A	1-14, 18-20
A	WO 2002/16311 A1 (小野薬品工業株式会社) 2002.02.28, 第2頁第6行-第3頁第3行、特に第2頁第10, 11行参照 & AU 200178771 A & EP 1312601 A1 & JP 2002-521187 A & US 2003/216381 A1 & US 2004/235825 A1 & US 6835752 B2 & US 2005/026908 A1	1-14, 18-20

 C欄の続きにも文献が列挙されている。

「パテントファミリーに関する別紙を参照。」

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

20.09.2005

## 国際調査報告の発送日

04.10.2005

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官(権限のある職員)

安川 聰

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C 3039

C (続き) . 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
A	WO 2003/016254 A1 (小野薬品工業株式会社) 2003. 02. 27, 第2頁第4行—第3頁第7行、特に第2頁第9, 10行参照 & EP 1431267 A1 & KR 2004022238 A & AU 2002323916 A1 & BR 200211810 A & JP 2003-521183 A & NO 200400564 A & CN 1551866 A	1-14, 18-20
A	WO 2000/03980 A1 (小野薬品工業株式会社) 2000. 01. 27, 全文 & AU 9946518 A & JP 2001-089444 A & EP 1097922 A1 & NO 200100213 A & BR 9912813 A & JP 3174563 B2 & JP 2000-560089 A & KR 2001053386 A & CN 1312796 A & US 6462081 B1 & NZ 509293 A & AU 763668 B & EP 1097922 B1	1-14, 18-20
A	WO 2003/009872 A1 (小野薬品工業株式会社) 2003. 02. 06, 全文 & EP 1417975 A1 & KR 2004015822 A & BR 200211364 A & AU 2002318759 A1 & NO 200400331 A & JP 2003-515264 A & US 2005/020686 A1	1-14, 18-20

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 15-17 は、この国際調査機関が調査を要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 15-17 は、手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあつた。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかつた。

## ○調査の対象について

本願請求の範囲1-14, 18-20には、「EP<sub>4</sub>アゴニスト」という所望の性質により定義された化合物を有効成分とする下部尿路系疾患の予防/治療剤に関するものである。そして、上記請求の範囲は、そのような性質を有する多くの化合物を包含するものであるが、PCT第5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎず、PCT第6条の意味での明細書の開示による裏付けを欠くものと認められる。

また、「EP<sub>4</sub>アゴニスト」は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲1-10, 18-20は、PCT第6条における明確性の要件も欠いている。

よって、調査は、明細書に裏付けられ、開示されている部分、すなわち、「EP<sub>4</sub>アゴニスト」が、本願明細書における化合物1, 2である場合、及び、その近傍に対して行った。